

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392304 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки  
2022.02.16

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА К CD30L И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/150,373

(32) 2021.02.17

(33) US

(86) PCT/US2022/016565

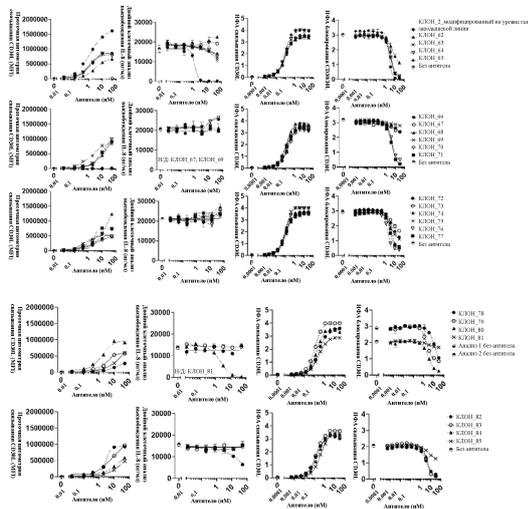
(87) WO 2022/177963 2022.08.25

(71) Заявитель:  
ПРОМЕТЕУС БАЙОСАЙЕНСИЗ,  
ИНК. (US); ДР. ФАЛЬК ФАРМА  
ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:  
Фекто Джесси-Фара, Реншо Марк,  
Франссон Йохан, Лоран Оливье,  
Барнетт Бертон (US)

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

(57) В настоящем документе описаны антитела к CD30L и фармацевтические композиции для лечения аутоиммунных заболеваний и нарушений, таких как воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК).



A1

202392304

202392304

A1

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-578988EA/085

### **АНТИТЕЛА К CD30L И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

#### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА**

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/150373, поданной 17 февраля 2021 года, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Указанная копия в формате ASCII, созданная 14 февраля 2022 г., названа 56884-786\_601\_SL.txt и имеет размер 256626 байтов.

#### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Аутоиммунное заболевание возникает, когда иммунная система атакует собственные молекулы в результате нарушения иммунологической толерантности к аутореактивным иммунным клеткам. Многие аутоиммунные нарушения в значительной степени связаны с генетическими, инфекционными и/или экологическими предрасполагающими факторами, которые приводят к множеству нарушений и симптомов, начиная от органоспецифической дисфункции и заканчивая системной дисфункцией. Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) относится к группе кишечных нарушений, вызывающих воспалительные состояния в желудочно-кишечном тракте. Основные типы ВЗК представляют собой язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Эти заболевания являются преобладающими, при этом ЯК диагностирован примерно у 1,86 миллиона человек во всем мире и БК диагностирована примерно у 1,3 миллиона человек во всем мире. Тяжелые формы ВЗК могут приводить или характеризоваться фиброзом кишечника, который представляет собой накопление рубцовой ткани в стенке кишечника. Как полагают, патогенез ВЗК включает неконтролируемый иммунный ответ, который может быть вызван определенными факторами окружающей среды у генетически предрасположенного хозяина. Разнородность патогенеза и клинического течения заболевания в сочетании с варибельным ответом на лечение и связанные с этим побочные эффекты свидетельствуют о том, что нацеленный терапевтический подход к лечению этих заболеваний является подходящей стратегией лечения. До сих пор для пациентов с ВЗК, в частности, для тех пациентов, у которых может отсутствовать ответ на лечение или которые больше не отвечают на существующие виды терапии ВЗК, доступно очень небольшое число нацеленных видов терапии.

#### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые связывают лиганд CD30 (также называемый CD30L, CD153, TNFSF8) и которые можно применять при лечении аутоиммунных нарушений, таких как ВЗК. Обычно в одном аспекте антитела, описанные в настоящем документе, эффективно ингибируют взаимодействие между CD30L

и CD30 с целью эффективного снижения, ингибирования или предотвращения иммунной активации (например, воспалительного ответа). Кроме того, антитела к CD30L, описанные в настоящем документе, также имеют свойства, полезные для терапевтического применения, включая, например, сниженную и/или низкую иммуногенность. Антитела, описанные в настоящем документе, также ингибируют экспрессию/секрецию определенных воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6 и интерлейкина-8), которые играют ключевую роль в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, таких как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и язвенный колит.

Соответственно, согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109, 628, 635 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149, 642, 649 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189, 656, 663 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309, 670, 677 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349, 684, 691 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389, 698, 705 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705 и 760-765.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим одну или более аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64, при этом указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим: (i) любую аминокислоту в CD30L, выбранную из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; (ii) любые две аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; (iii) любые три аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; (iv) любые четыре аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; (ii) любые пять аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; или (ii) K16, S21, R30, K48, R63 и Y64 в CD30L; причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим K16 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп дополнительно содержит S21 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп дополнительно содержит R30 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп дополнительно содержит K48 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп дополнительно содержит R63 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп дополнительно содержит Y64 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.





435-439 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 450-454 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 17; и/или (b) переменная область легкой цепи (VL) иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 18.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 225-229 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 240-244 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 255-259 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 425-429 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 440-444 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 455-459 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 19; и/или (b) VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 20.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 230-234 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 245-249 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 260-264 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 430-434 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 445-449 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 460-464 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и

вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) VH содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 21; и/или (b) VL содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 22.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 465-469, 631, 638 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 490-494, 645, 652 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 528-532, 659, 666 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 553-557, 673, 680 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 578-582, 687, 694 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 603-607, 701, 708 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 470-474, 632, 639 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 495-499, 646, 653 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 533-537, 660, 667 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 558-562, 674, 681 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 583-587, 688, 695 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 608-612, 702, 709 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 475-479, 633, 640 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 513-517, 647, 654 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 538-542, 661, 668 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 563-567, 675, 682 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 588-592, 689, 696 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 613-617, 703, 710 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 480-484, 630, 637 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 518-522, 644, 651 и 724-735; (c)

CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 543-547, 658, 665 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 568-572, 672, 679 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 593-597, 686, 693 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 618-622, 700, 707 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 485-489, 634, 641 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 523-527, 648, 655 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 548-552, 662, 669 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 573-577, 676, 683 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 598-602, 690, 697 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 623-627, 704, 711 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712, 714, 716, 718, 720 и 722; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724, 726, 728, 730, 732 и 734; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736, 738, 740 и 742; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744, 746, 748 и 750; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752, 754, 756 и 758; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760, 762 и 764. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 713, 715, 717, 719, 721 и 723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 725, 727, 729,

































Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 32.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область IgG. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область IgG, обеспечивающую сниженную функцию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) по сравнению с IgG человека и/или сниженную комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) по сравнению с IgG человека. Согласно некоторым вариантам реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно некоторым вариантам реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область, имеющую вариант аминокислотной последовательности, соответствующий (a) 297A, 297Q, 297G или 297D, (b) 279F, 279K или 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R или 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N или 237R, (f) 234A, 234V или 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q или 327T, (j) 329A, 329G, 329Y или 329R (k) 331S, (l) 236F или 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W или 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T или 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R или 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y или 265A, (t) 267G, 267H, 267I или 267K, (u) 268K, (v) 269N или 269Q, (w) 270A, 270G, 270M или 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G или 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G или 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E или 339L, (ii) 343I или 343V, (jj) 373A, 373G или 373S, (kk) 376E, 376W или 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D или 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M или 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H или 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T или 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A и L235A, (ww) L234A, L235A и G237A, (xx) L234A, L235A и P329G, (yy) L234F, L235E и P331S, (zz) L234A, L235E и G237A, (aaa) L234A, L235E, G237A и P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S и P331S, (ccc) L234A, L235A и P329A, (ddd) G236R и L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A и N297A, (jjj) D265A и N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A или P331S или (nnn) любой комбинации (a) - (mmm) согласно нумерации ЕС.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело IgG. Согласно некоторым вариантам реализации антитело IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим, химерным или гуманизированным.

Согласно некоторым вариантам реализации антигенсвязывающий фрагмент указанного антитела представляет собой Fab, F(ab')<sub>2</sub>, однодоменное антитело или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывает один или более аминокислотных остатков CD30L, которые взаимодействуют с CD30.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30. Согласно некоторым вариантам реализации ингибирование или блокирование определяют в ИФА, клеточном анализе связывания с CD30L-экспрессирующими клетками или в анализе методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с CD30L.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (i) ингибирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе, (ii) ингибирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе или (iii) как (i), так и (ii). Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (i) блокирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе, (ii) блокирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе или (iii) как (i), так и (ii). Согласно некоторым вариантам реализации клеточный анализ представляет собой двойной клеточный анализ с клеткой, экспрессирующей CD30, и клеткой, экспрессирующей CD30L.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с (i) CD30L человека, (ii) CD30L яванского макака или (iii) как CD30L человека, так и CD30L яванского макака.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) не более 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 пМ. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ) по меньшей мере  $0,1 \times 10^6$ ,  $0,2 \times 10^6$ ,  $0,3 \times 10^6$ ,  $0,4 \times 10^6$ ,  $0,5 \times 10^6$ ,  $0,6 \times 10^6$ ,  $0,7 \times 10^6$ ,  $0,8 \times 10^6$ ,  $0,9 \times 10^6$ ,  $1,0 \times 10^6$ ,  $1,1 \times 10^6$ ,  $1,2 \times 10^6$ ,  $1,3 \times 10^6$ ,  $1,4 \times 10^6$ ,  $1,5 \times 10^6$  или  $1,55 \times 10^6$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости диссоциации

( $k_{off}$ ) не более чем  $1,4 \times 10^{-4}$ ,  $1,41 \times 10^{-4}$ ,  $1,5 \times 10^{-4}$ ,  $1,6 \times 10^{-4}$ ,  $1,7 \times 10^{-4}$ ,  $1,8 \times 10^{-4}$ ,  $1,9 \times 10^{-4}$ ,  $2,0 \times 10^{-4}$ ,  $2,1 \times 10^{-4}$ ,  $2,2 \times 10^{-4}$ ,  $2,3 \times 10^{-4}$ ,  $2,4 \times 10^{-4}$ ,  $2,5 \times 10^{-4}$ ,  $2,6 \times 10^{-4}$ ,  $2,7 \times 10^{-4}$ ,  $2,8 \times 10^{-4}$ ,  $2,9 \times 10^{-4}$ ,  $3,0 \times 10^{-4}$ ,  $3,1 \times 10^{-4}$ ,  $3,2 \times 10^{-4}$ ,  $3,3 \times 10^{-4}$ ,  $3,4 \times 10^{-4}$  или  $3,5 \times 10^{-4}$  с<sup>-1</sup>.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложены рекомбинантные антитела и/или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139 или 220-234; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179 или 235-249; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219 или 250-264; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339 или 420-434; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379 или 435-449; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419 или 450-464.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации,

причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-104; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-144; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-184; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-304; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-344; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-384.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-119; (b) CDR2 тяжелой цепи

иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359; и/или (e) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-114; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-154; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-194; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-314; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-354; и/или (e) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-394.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 115-119; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 155-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 195-199; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 315-319; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 355-359; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 395-399.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина и вариабельную

область легкой цепи иммуноглобулина, причем (а) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 5 и 6; и/или (б) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129; (б) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169; (в) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209; (д) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329; (е) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369; и/или (ф) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-124; (б) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-164; (в) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-204; (д) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-324; (е) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-364; и/или (ф) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-404.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 125-129; (б) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 165-169; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 205-209; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 325-329; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 365-369; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 405-409.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-134; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-174; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-214; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-334; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-374; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-414.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 135-139; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 175-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 215-219; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 335-339; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 375-379; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 415-419.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 13 и 14; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 220-224; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 235-239; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 250-254; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 420-424; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 435-439; и/или (f) CDR3 легкой

цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 450-454.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 17; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 18.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 225-229; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 240-244; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 255-259; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 425-429; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 440-444; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 455-459.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 19; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 20.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 230-234; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 245-249; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 260-264; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 430-434; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 445-449; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 460-464.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 21; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 22.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий константную область (например, область кристаллизующегося фрагмента (Fc)), обеспечивающую сниженную функцию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) по сравнению с IgG1 человека и/или сниженную комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) по сравнению с IgG1 человека. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, в котором указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, в котором указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий константную область, имеющую вариант аминокислотной последовательности, соответствующий (a) 297A, 297Q, 297G или 297D, (b) 279F, 279K или 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R или 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N или 237R, (f) 234A, 234V или 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q или 327T, (j) 329A, 329G, 329Y или 329R (k) 331S, (l) 236F или 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W или 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T или 254V, (p)

255N, (q) 256H, 256K, 256R или 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y или 265A, (t) 267G, 267H, 267I или 267K, (u) 268K, (v) 269N или 269Q, (w) 270A, 270G, 270M или 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G или 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G или 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E или 339L, (ii) 343I или 343V, (jj) 373A, 373G или 373S, (kk) 376E, 376W или 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D или 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M или 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H или 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T или 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A и L235A, (ww) L234A, L235A и G237A, (xx) L234A, L235A и P329G, (yy) L234F, L235E и P331S, (zz) L234A, L235E и G237A, (aaa) L234A, L235E, G237A и P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S и P331S, (ccc) L234A, L235A и P329A, (ddd) G236R и L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A и N297A, (jjj) D265A и N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A или P331S или (nnn) любой комбинации (a) - (mmm) согласно нумерации ЕС.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело IgG. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим, химерным или гуманизированным.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab)<sub>2</sub>, однодоменное антитело или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифичное или полиспецифичное антитело.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30.

Согласно одному аспекту дополнительно предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации. Также предложены клетки, содержащие рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из

предыдущих вариантов реализации. Согласно некоторым вариантам реализации клетка представляет собой эукариотическую клетку. Согласно некоторым вариантам реализации клетка представляет собой прокариотическую клетку.

Согласно одному аспекту предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования связывания CD30L с CD30. Дополнительно предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования активации передачи сигналов CD30 в клетке. Также предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования активации, экспрессии и/или секреции провоспалительного цитокинового белка.

Согласно одному аспекту предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения при лечении аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам реализации аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

Согласно одному аспекту предложены способы лечения или облегчения аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из предыдущих вариантов реализации, что обеспечивает лечение или облегчение аутоиммунного заболевания. Также предложены способы ингибирования и/или снижения связывания CD30L с CD30 у индивидуума с воспалительным или аутоиммунным нарушением, причем указанный способ включает введение индивидууму, пораженному воспалительным или аутоиммунным нарушением, рекомбинантного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно предыдущим вариантам реализации, что обеспечивает ингибирование и/или снижение связывания CD30L с CD30. Дополнительно предложены способы уменьшения и/или ингибирования воспаления у индивидуума, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из предыдущих вариантов реализации, что обеспечивает уменьшение и/или ингибирование воспаления.

Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный индивидуум имеет аутоиммунное заболевание. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно

любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что уменьшение и/или ингибирование воспаления включает снижение величины экспрессии или секреции провоспалительного цитокина у индивидуума или в ткани индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный провоспалительный цитокин включает интерлейкин 8 и/или интерлейкин 6. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный индивидуум имеет аутоиммунное заболевание. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

**ФИГ. 1А-1Е** отображают кривую зависимости от ответа от дозы различных антител к CD30L в анализе связывания клеток В16-huCD30L (1 столбик слева), ингибирование/блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе (клетки В16-huCD30L и клетки К299) (2 столбик слева), ИФА связывания с rhCD30L (3 столбик слева) и ИФА опосредуемого антителом блокирования связывания CD30-Fc с huCD30L (4 столбик слева). Единицы для ИФА представляют собой OD при 450 нм; и единицы для клеточных анализов связывания представляют собой среднюю интенсивность флуоресценции (MFI). **ФИГ. 1А:** результаты для клонов 2\_модифицированного на уровне генов зародышевой линии, 62, 63, 64 и 65; **ФИГ. 1В:** результаты для клонов 66, 67, 68, 69, 70 и 71; **ФИГ. 1С:** результаты для клонов 72, 73, 74, 75, 76 и 77; **ФИГ. 1D:** результаты для клонов 78, 79, 80 и 81; **ФИГ. 1Е:** результаты для клонов 82, 83, 84 и 85.

**ФИГ. 2** отображает картирование перекрытия пептидов, образованных в результате протеолиза трипсином, химотрипсином, ASP-N, эластазой и/или термолизином, демонстрирующее, что пептидная сигнатура охватывает 94,76% последовательности ВКД CD30L.

**ФИГ. 3** отображает эпитоп, определенный в исследовании перекрестного связывания и масс-спектрометрическом исследовании в контексте частей последовательности ВКД CD30L (SEQ ID NO: 34).

**ФИГ. 4А-4J** отображает идентифицированную трехмерную структуру эпитопа на CD30L. Структуру PDB CD30L окрашивали в синий цвет в сайте эпитопа. Аминокислоты CD30L, окрашенные в темно-серый цвет, соответствуют 16-30 (KGGNCSEDLLCILKR) и 48-64 (KTKLSWKNKDGILHGVRY) SEQ ID NO: 34. **ФИГ. 4А-4Е:** представление в виде

ленты/поверхности вида спереди (4А); вида сзади (4В), вида сбоку 1 (4С), вида сбоку 2 (4Д) и вида сверху (4Е). **ФИГ. 4F-4J:** представление в виде ленты вида спереди (4F); вида сзади (4G), вида сбоку 1 (4H), вида сбоку 2 (4I) и вида сверху (4J).

**ФИГ. 5A** отображает клеточные анализы связывания для определения связывания антитела к CD30L с CD30L-экспрессирующими клетками и для определения блокирования/ингибирования связывания CD30 с CD30L-экспрессирующими клетками с помощью антитела к CD30L. **ФИГ. 5B** и **ФИГ. 5C** отображают типичные кривые связывания для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 из клеточного анализа связывания, показанного на **ФИГ. 5A**, при этом на **5B** показано связывание с клетками В16, экспрессирующими CD30L человека, и на **5C** показано связывание с клетками НЕК293, экспрессирующими CD30L яванского макака. **ФИГ. 5D** и **ФИГ. 5E** отображают типичные кривые блокирования для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 из клеточного анализа связывания, показанного на **ФИГ. 5A**, при этом на **5D** показаны кривые блокирования против клеток В16, экспрессирующих CD30L человека, и на **5E**, показаны кривые блокирования против клеток НЕК293, экспрессирующих CD30L яванского макака. **ФИГ. 5F** отображает конфигурацию ИФА для определения связывания антитела к CD30L с очищенным CD30L и **ФИГ. 5G** отображает конфигурацию ИФА для определения блокирования/ингибирования связывания CD30L с CD30 с помощью антитела к CD30L. **ФИГ. 5H** отображает типичную кривую связывания для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 по данным ИФА, показанным на **ФИГ. 5F**, и **ФИГ. 5I** отображает типичную кривую блокирования для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 по данным ИФА, показанным на **ФИГ. 5G**. **ФИГ. 5J** отображает двойной клеточный анализ высвобождения IL-8, в котором CD30-экспрессирующие клетки высвобождают IL-8 при передаче сигнала путем лигирования с CD30L-экспрессирующими клетками посредством взаимодействия CD30-CD30L. **ФИГ. 5K** и **ФИГ. 5L** отображают типичные кривые высвобождения IL-8 для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 из двойного клеточного анализа, показанного на **ФИГ. 5J**, при этом на **5K** показаны кривые высвобождения IL-8 с клетками В16, экспрессирующими CD30L человека, и на **5L** показаны кривые высвобождения IL-8 с клетками НЕК293, экспрессирующими CD30L яванского макака.

**ФИГ. 6A-6D** отображают эффект антител к CD30L на зависимые от Т-клеток ответы антител у яванского макака *in vivo*. **ФИГ. 6A** отображает динамику уровней KLN-специфичного IgM в сыворотке крови животных, подвергнутых различным обработкам, как указано. **ФИГ. 6B** отображает общие уровни антител IgM к KLN (площадь под кривой) после различных видов обработки на основе кривой, показанной на **ФИГ. 6A**. **ФИГ. 6C** отображает динамику уровней KLN-специфичного IgG в сыворотке крови животных, подвергнутых различным обработкам, как указано. **ФИГ. 6D** отображает общие уровни антител IgG к KLN (площадь под кривой) после различных видов обработки на основе кривой, показанной на **ФИГ. 6C**.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Для лечения аутоиммунных нарушений, таких как ВЗК, доступно ограниченное число видов терапии, и разработка новых терапевтических средств представляет собой проблему при лечении аутоиммунных заболеваний, нарушений и симптомов, связанных с ними. Значительное число противовоспалительных терапевтических средств либо не приводит к эффективному терапевтическому ответу, либо не обеспечивает продолжительный ответ. Кроме того, пока пациент проходит противовоспалительную терапию, которая является неэффективной, заболевание усугубляется. Для таких пациентов, у которых отсутствует ответ, единственным лечением является хирургическое вмешательство, обычно в виде стриктуропластики (изменение формы кишечника) или резекции (удаления кишечника). Хирургические способы лечения ВЗК являются инвазивными и приводят к послеоперационным рискам примерно у трети пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, таким как нарушение герметичности анастомоза, инфекция и кровотечение. Соответственно, разнородность патогенеза и клинического течения заболевания в сочетании с вариабельным и/или непоследовательным ответом на лечение свидетельствует о том, что нацеленный терапевтический подход к лечению аутоиммунных нарушений, таких как ВЗК, является подходящей стратегией лечения. До сих пор выявлено очень мало нацеленных терапевтических средств, которые эффективны у пациентов с ВЗК, в частности, у тех пациентов, у которых может отсутствовать ответ на существующие противовоспалительные терапевтические средства для лечения ВЗК. Таким образом, существует потребность в новых терапевтических средствах для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ВЗК, которые специфично нацелены на патогенез ВЗК.

В настоящем документе описаны антитела, которые нацелены на лиганд CD30 (CD30L) и связываются с ним и, в определенных случаях, обеспечивают эффективный подход нацеленной терапии для лечения аутоиммунных нарушений, таких как ВЗК. Обычно в одном аспекте антитела, описанные в настоящем документе, эффективно ингибируют взаимодействие между CD30L и CD30 с целью эффективного снижения, ингибирования или предотвращения иммунной активации (например, воспалительного ответа). Лиганд CD30 (также называемый CD30L, CD153 или TNFSF8) является представителем семейства факторов некроза опухоли (TNF). CD30L представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый на иммунных клетках, включая активированные Т- и В-клетки. Обычно после взаимодействия со своим рецептором CD30 CD30L может индуцировать передачу сигнала посредством модуляции ассоциированного с рецептором ФНО фактора 1 (TRAF1), TRAF2, 3 и 5. Взаимодействие между CD30 и CD30L приводит к запуску активации иммунной клетки (например, Т-клетки) (например, стимуляции пролиферации иммунных клеток, высвобождению цитокинов и т. д.) и активации воспалительного ответа. Соответственно, антитела, описанные в настоящем документе, которые нацелены на CD30L, можно применять для предотвращения, ингибирования или снижения CD30-CD30L-опосредуемой активации иммунной клетки и/или активации воспалительного ответа у индивидуума. В определенных случаях

предотвращение, ингибирование или снижение CD30-CD30L-опосредуемой активации иммунной клетки и/или активации воспалительного ответа у индивидуума можно применять для лечения аутоиммунных нарушений, таких как ВЗК.

### **Антитела к CD30L**

В настоящем документе описаны рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают лиганд CD30 (CD30L). Лиганд CD30 или CD30L, или CD30L человека (также известный и называемый представителем суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли 8, CD153; CD30L; CD30LG; TNLG3A) в контексте настоящего документа относится к любому белку, который содержит экспрессированные и процессированные формы гена CD30L человека (*Homo sapiens*), который, в определенных вариантах реализации, обозначается как UniProtKB/Swiss-Prot P32971 (референсная последовательность NCBI: NM\_001244.4 → NP\_001235.1 или NM\_001252290.1 → NP\_001239219.1). Термин «CD30L» в контексте настоящего документа включает белок дикого типа и все его встречающиеся в природе варианты и/или изоформы, и все транскрипционные варианты, посттрансляционно модифицированные варианты (например, описанные как часть записи в UniProtKB/Swiss-Prot P32971). Антитела также блокируют взаимодействие между CD30L и CD30 и ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов.

Термин «и/или», используемый в выражении с перечнем членов, предназначен для включения всех членов по отдельности и всех комбинаций полного или неполного перечня членов. Например, такое выражение как «А и/или В» в настоящем документе предназначено для включения как А, так и В; А или В; А (отдельно); и В (отдельно). Аналогичным образом, термин «и/или», используемый в таком выражении как «А, В и/или С», предназначен для включения каждого из следующих вариантов реализации: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

Согласно настоящему изобретению предусмотрено, что во всех случаях, когда в вариантах реализации, предложенных в настоящем документе, используется термин «содержащий», также предусмотрены аналогичные варианты реализации, описываемые выражениями «состоящий из» и/или «состоящий по существу из», если такие аналогичные варианты реализации не предусмотрены явным образом. Согласно настоящему изобретению также предусмотрено, что во всех случаях, когда варианты реализации описаны в настоящем документе с использованием выражения «состоящий по существу из», также предусмотрены аналогичные варианты реализации, описанные с использованием выражения «состоящий из». Согласно настоящему изобретению также предусмотрено, что во всех случаях, когда варианты реализации описаны в настоящем документе с использованием выражения «состоящий из», также предусмотрены аналогичные варианты реализации, описанные с использованием выражения «состоящий по существу из».

Все заявки, публикации, патенты и другие ссылки, цитирования GenBank и цитирования АТСС, указанные в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, имеет преимущественную силу.

В настоящем документе числовые значения часто представлены в формате диапазона по всему документу. Формат диапазона используется только для удобства и краткости и не должен рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения, если контекст явно не указывает на иное. Соответственно, использование диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона и все числовые значения или числовые диапазоны, включая целые числа в пределах таких диапазонов и доли значений или целых чисел в пределах диапазонов, если контекст явно не указывает иное. Это толкование применимо независимо от широты диапазона и во всех контекстах данного патентного документа. Таким образом, например, упоминание диапазона 90-100% включает 91-99%, 92-98%, 93-95%, 91-98%, 91-97%, 91-96%, 91-95%, 91-94%, 91-93% и т. д. Упоминание диапазона 90-100% также включает 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97%, и т. д., а также 91,1%, 91,2%, 91,3%, 91,4%, 91,5% и т. д., 92,1%, 92,2%, 92,3%, 92,4%, 92,5% и т. д.

Кроме того, упоминание диапазона 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250, включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 и т.д. В дополнительном примере упоминание диапазона 25-250, 250-500, 500-1000, 1000-2500, 2500-5000, 5000-25000, 25000-50000, включает любое числовое значение или диапазон, находящийся в пределах или охватывающий такие значения, например, 25, 26, 27, 28, 29...250, 251, 252, 253, 254...500, 501, 502, 503, 504..., и т. д.

В настоящем документе ряд диапазонов раскрыт по всему документу. Использование ряда диапазонов включает комбинации верхнего и нижнего диапазонов для обеспечения другого диапазона. Это толкование применимо независимо от широты диапазона и во всех контекстах данного патентного документа. Таким образом, например, упоминание ряда диапазонов, такого как 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-75, 75-100, 100-150, включает диапазоны, такие как 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-75, 5-100, 5-150 и 10-30, 10-40, 10-50, 10-75, 10-100, 10-150 и 20-40, 20-50, 20-75, 20-100, 20-150 и т.д.

Согласно некоторым вариантам реализации термин «примерно» означает среднее в пределах 10%, в пределах 9%, в пределах 8%, в пределах 7%, в пределах 6%, в пределах 5%, в пределах 4%, в пределах 3%, в пределах 2%, в пределах 1% или меньше от заданного значения, количества или диапазона. Например, вариабельная область антитела, которая примерно на 90% идентична референсной вариабельной области, может иметь 82%-98% идентичности с референсной вариабельной областью.

Термины «специфично связываться с», «специфичное связывание» и аналогичные термины при использовании в контексте связывания одной молекулы с другой означают,

что одна молекула связывается с другой молекулой со значительно более высокой аффинностью, чем с любым перекрестно реактивным антигеном или нецелевым антигеном (в совокупности - нецелевой антиген), согласно определению с использованием экспериментальных методик, таких как поверхностный плазмонный резонанс (SPR), анализ методом флуоресцентно-активированной сортировки клеток (FACS), анализ кинетического исключения (KinExA), изотермическая титрационная калориметрия (ИТС), радиоиммуноанализ (RIA) и твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Как правило, специфичная или селективная реакция будет превышать по меньшей мере в два раза нецелевой сигнал или шум нецелевого связывания и может быть более чем 10 раз выше нецелевого связывания. См., например, Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989), где приведено обсуждение, касающееся специфичности антител. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, который связывает представляющую интерес мишень (например, целевой CD30L), связывает мишень с достаточной аффинностью так, что антитело или антигенсвязывающий фрагмент можно применять в качестве терапевтического агента при нацеливании на клетку или ткань, экспрессирующую мишень, и не реагирует перекрестно в значительной степени с другими белками. В таких вариантах реализации степень связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с «нецелевым» белком будет составлять менее чем примерно 10% от связывания антитела или антигенсвязывающего фрагмента с его конкретным белком-мишенью, например, как определено с помощью анализа FACS, SPR, KinExA, ИТС, ИФА или RIA. Специфичное связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы по сравнению со связыванием контрольной молекулы, которая обычно представляет собой молекулу сходной структуры, но которая при этом не обладает связывающей активностью. Например, специфичное связывание может быть определено на основании конкуренции с контрольной молекулой, которая сходна с мишенью, например, избытком немеченой мишени. В этом случае специфичное связывание показано, если связывание меченой мишени с зондом конкурентно ингибируется избытком немеченой мишени. Таким образом, термин «специфичное связывание», «специфично связывается с», «специфично ингибирует», «специфично блокирует» или «является специфичным в отношении» конкретной мишени в контексте настоящего документа относится к связыванию, блокированию или ингибированию, при котором молекула связывается, блокирует или ингибирует конкретную мишень без существенного нецелевого связывания или ингибирования. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, специфично связывается с CD30L. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, который специфично связывается с CD30L, обозначает, что антитело реагирует или связывается с CD30L чаще, быстрее, с большей продолжительностью, с большей аффинностью или с некоторой комбинацией вышеперечисленного, чем с альтернативными веществами, включая неродственные белки.

В настоящем документе термин «ингибировать», «осуществлять ингибирование» или «ингибирование» при использовании в отношении связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L предназначен для обозначения уменьшения, ослабления, понижения, снижения или полного устранения связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L (таких как CD30L-опосредуемое высвобождение IL-8 в CD30-экспрессирующих клетках). Например, такое ингибирование связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L может представлять собой снижение на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 99% связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L. В других примерах такое ингибирование связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L может представлять собой полное устранение связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L. Согласно одному варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, ингибировал связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L на по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%. Согласно другому варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, ингибировал связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L на примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 99%. Согласно другому варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, полностью устранял связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L.

В настоящем документе термин «блокировать» или «осуществлять блокирование» при использовании в отношении связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L предназначен для обозначения уменьшения, ослабления, понижения, снижения или полного устранения связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-

опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L (таких как CD30L-опосредуемое высвобождение IL-8 в CD30-экспрессирующих клетках), до такой степени, что оставшееся связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемая передача сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L больше не являются биологически значимыми. Например, такое блокирование связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L может представлять собой снижение на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L. В других примерах такое блокирование связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L может представлять собой полное устранение связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L. Согласно одному варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, блокирует связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L путем уменьшения по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 99% связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L, так что оставшееся связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемая передача сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L больше не являются биологически значимыми. Согласно другому варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, блокирует связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L на примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95% или примерно 99% от связывания или взаимодействия CD30-CD30L, CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30 или других биохимических или биологических функций CD30L, так что оставшееся связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемая передача сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L больше не являются биологически значимыми. Согласно другому варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, полностью блокирует, например, полностью устраняет связывание или взаимодействие CD30-CD30L, CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 или другие биохимические или биологические функции CD30L.

«Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность» или «АЗКЦ» относится к форме цитотоксичности, при которой секретируемый иммуноглобулин, связанный на Fc-рецепторах (FcR), присутствующих на определенных цитотоксических клетках (например, естественных клетках-киллерах, нейтрофилах и макрофагах), позволяет этим цитотоксическим эффекторным клеткам специфично связываться с несущей антиген клеткой-мишенью и впоследствии уничтожать клетку-мишень цитотоксинами. Антитела «вооружают» цитотоксические клетки и абсолютно необходимы для такого уничтожения. НК-клетки, основные клетки, опосредующие АЗКЦ, экспрессируют только Fc $\gamma$ RIII, в то время как моноциты экспрессируют Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII и Fc $\gamma$ RIII. Известно, что FcR экспрессируется на гемопоэтических клетках (см., например, Ravetch and Kinet, 1991, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92). Для оценки активности АЗКЦ представляющей интерес молекулы можно выполнить анализ АЗКЦ *in vitro* (см., например, патенты США №№ 5500362 и 5821337). Эффекторные клетки, подходящие для таких анализов, включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (НК). В качестве альтернативы или дополнительно, активность АЗКЦ представляющей интерес молекулы можно оценить *in vivo*, например, в модели на животных (см., например, Clynes *et al.*, 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:652-56). Для применения можно отобрать антитела с незначительной активностью АЗКЦ или без нее.

«Антителозависимый клеточный фагоцитоз» или «АЗКФ» относится к разрушению клеток-мишеней посредством фагоцитоза, опосредуемого моноцитами или макрофагами, когда иммуноглобулин, связанный на Fc-рецепторах (FcR), присутствующих на определенных фагоцитарных клетках (например, нейтрофилах, моноцитах и макрофагах), позволяет этим фагоцитарным клеткам специфично связываться с несущей антиген клеткой-мишенью и впоследствии уничтожать клетку-мишень. Для оценки активности АЗКФ представляющей интерес молекулы можно выполнить анализ АЗКФ *in vitro* (см., например, Bracher *et al.*, 2007, *J. Immunol. Methods* 323:160-71). Фагоцитарные клетки, подходящие для таких анализов, включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), очищенные моноциты из МКПК или клетки U937, дифференцированные по мононуклеарному типу. В качестве альтернативы или дополнительно, активность АЗКФ представляющей интерес молекулы можно оценить *in vivo*, например, в модели на животных (см., например, Wallace *et al.*, 2001, *J. Immunol. Methods* 248:167-82). Для применения можно отобрать антитела с незначительной активностью АЗКФ или без нее.

«Комплементзависимая цитотоксичность» или «КЗЦ» относится к лизису клетки-мишени в присутствии комплемента. Активация классического пути комплемента инициируется путем связывания первого компонента системы комплемента (C1q) с антителами (подходящего подкласса), которые связаны с их когнатным антигеном. Для оценки активации комплемента можно выполнить анализ КЗЦ (см., например, Gazzano-Santoro *et al.*, 1996, *J. Immunol. Methods* 202:163). Описаны полипептидные варианты с измененными аминокислотными последовательностями области Fc (полипептиды с вариантной областью Fc) и повышенной или уменьшенной способностью связывать C1q

(см., например, патент США № 6194551; WO 1999/51642; Idusogie *et al.*, 2000, J. Immunol. 164: 4178-84). Для применения могут быть отобраны антитела с незначительной активностью КЗЦ или без нее.

В настоящем документе термин «антитело» используется в самом широком смысле и включает поликлональные и моноклональные антитела, включая интактные антитела и функциональные (антигенсвязывающие) фрагменты указанных антител, включая антигенсвязывающие (Fab) фрагменты, фрагменты F(ab')<sub>2</sub>, фрагменты Fab', фрагменты Fv, фрагменты рекомбинантного IgG (rIgG), фрагменты одноцепочечных антител, включая одноцепочечные вариабельные фрагменты (sFv или scFv), и фрагменты однодоменных антител (например, sdAb, sdFv, нанотело). Термин охватывает генетически сконструированные и/или иным образом модифицированные формы иммуноглобулинов, такие как интратела, пептитела, химерные антитела, полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела и гетероконъюгатные антитела, полиспецифичные, например, биспецифичные антитела, диатела, тритела и тетратела, тандемный ди-scFv, тандемный три-scFv. Если не указано иное, термин «антитело» следует понимать, как включающий функциональные фрагменты указанных антител. Термин также включает интактные или полноразмерные антитела, включая антитела любого класса или подкласса, в том числе IgG и его подклассы, IgM, IgE, IgA и IgD. Антитело может содержать константную область IgG1 человека. Антитело может содержать константную область IgG4 человека.

Предложенные антитела можно применять в качестве моноклональных антител, в композициях поликлональных антител, в качестве полиспецифичных антител (например, биспецифичных антител и полиреактивных антител) и в виде фрагментов антитела (например, в форматах scFv). Антитела, предложенные в настоящем документе, также включают конъюгаты антител и молекулы, содержащие антитела, такие как химерные молекулы. Таким образом, антитело включает, но не ограничивается перечисленными, полноразмерные и нативные антитела, а также их фрагменты и части, сохраняющие специфичность связывания указанных антител, например, любую специфично связывающуюся часть указанных антител, включая те, которые имеют любое число классов и/или изоформ иммуноглобулина (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE и IgM); и биологически значимые (антигенсвязывающие) фрагменты или их специфично связывающиеся части, включая, но не ограничивается перечисленными, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, и scFv (одноцепочечный или родственное соединение). Моноклональное антитело обычно входит в состав композиции по существу однородных антител; таким образом, любые отдельные антитела, содержащиеся в композиции моноклональных антител, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Поликлональное антитело представляет собой препарат, который включает различные антитела с различными последовательностями, которые обычно направлены против двух или более различных детерминант (эпитопов). Моноклональное антитело может содержать константную область

IgG1 человека. Моноклональное антитело может содержать константную область IgG4 человека.

Термины «определяющий комплементарность участок» и «CDR», которые являются синонимами «гипервариабельного участка» или «HVR», известны в данной области техники и относятся к несмежным последовательностям аминокислот в переменных областях антитела, которые придают антигенную специфичность и/или аффинность связывания. В целом, имеется три CDR в каждой переменной области тяжелой цепи (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) и три CDR в каждой переменной области легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Как известно в данной области техники, «каркасные участки» и «FR» относятся к частям переменных областей тяжелой и легкой цепей, отличным от CDR. В целом, имеется четыре FR в каждой полноразмерной переменной области тяжелой цепи (FR-H1, FR-H2, FR-H3 и FR-H4) и четыре FR в каждой полноразмерной переменной области легкой цепи (FR-L1, FR-L2, FR-L3 и FR-L4). Точные границы аминокислотной последовательности конкретного CDR или FR можно легко определить с использованием любой из ряда хорошо известных схем, включая схемы, описанные Kabat et al. (1991), «Sequences of Proteins of Immunological Interest», 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации «Kabat»), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (схема нумерации «Chothia»); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), «Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography», J. Mol. Biol. 262, 732-745. (схема нумерации «Contact»); Lefranc MP et al., «IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains», Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (схема нумерации «IMGT»); Honegger A and Plückthun A, «Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool», J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (схема нумерации «Aho»); и Whitelegg NR and Rees AR, «WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB», Protein Eng. 2000 Dec;13(12):819-24 (схема нумерации «AbM»). CDR антител, описанных в настоящем документе, могут быть определены с помощью схемы нумерации Kabat, IMGT, Chothia, AbM, Aho, Contact или любой их комбинации.

Границы конкретного CDR или FR могут варьироваться в зависимости от схемы, используемой для идентификации. Например, схема Kabat основана на структурных выравниваниях, в то время как схема Chothia основана на структурной информации. Нумерация как для схемы Kabat, так и для схемы Chothia основана на наиболее распространенных длинах последовательностей областей антител со вставками, которые размещаются с помощью вставочных букв, например, «30a», и делециями, появляющимися в некоторых антителах. Две схемы размещают определенные вставки и делеции (в виде вставки/делеции (indel)) в различных положениях, что приводит к различной нумерации. Схема Contact основана на анализе сложных кристаллических структур и во многих отношениях сходна со схемой нумерации Chothia. Различные схемы нумерации и границы CDR в соответствии с каждой схемой нумерации обобщены ниже в Таблице 26.

**Таблица 26: Границы CDR в соответствии с различными схемами нумерации**

	<u>IMGT</u>	<u>Kabat</u>	<u>AbM</u>	<u>Chothia</u>	<u>Contact</u>	<u>Aho</u>
CDR-H1 (VH CDR1)	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	25-40
CDR-H2 (VH CDR2)	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	58-77
CDR-H3 (VH CDR3)	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101	109-137
CDR-L1 (VL CDR1)	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36	25-40
CDR-L2 (VL CDR2)	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55	58-77
CDR-L3 (VL CDR3)	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96	109-137

Соответственно, термин «нумерация остатков варибельной области по Kabat» или «нумерация положений аминокислот по Kabat» и его вариации относятся к системе нумерации, используемой для варибельных областей тяжелой цепи или варибельных областей легкой цепи сборника антител в Kabat *et al.*, *выше*. В случае использования этой системы нумерации фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество или дополнительные аминокислоты, соответствующие укорочению или вставке в FR или CDR варибельного домена. Например, варибельный домен тяжелой цепи может включать одну аминокислотную вставку (остаток 52a в соответствии с Kabat) после остатка 52 и три вставленных остатка (например, остатки 82a, 82b и 82c и т. д. в соответствии с Kabat) после остатка 82. Нумерацию остатков по Kabat можно определить для конкретного антитела путем выравнивания в областях гомологии последовательности антитела со «стандартной» последовательностью, пронумерованной по Kabat. Система нумерации Kabat обычно используется в отношении остатка в варибельном домене (приблизительные остатки 1-107 легкой цепи и остатки 1-113 тяжелой цепи) (например, Kabat *et al.*, *выше*). «Система нумерации ЕС» или «индекс ЕС» обычно используется в отношении остатка в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (например, индекс ЕС, описанный в Kabat *et al.*, *выше*). «Индекс ЕС по Kabat» относится к нумерации ЕС остатков антитела IgG1 человека. Описаны и другие системы нумерации, например, AbM, Chothia, Contact, IMGT и Aho.

Термин «варибельная область» или «варибельный домен» относится к домену тяжелой или легкой цепи антитела, которая(ый) вовлечена(вовлечен) в связывание антитела с антигеном. Варибельные домены тяжелой цепи и легкой цепи (VH и VL, соответственно) нативного антитела обычно имеют сходные структуры, при этом каждый домен содержит четыре консервативных каркасных участка (FR) и три CDR (см., например, Kindt et al. Kuby

Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91(2007)). Одного домена VH или VL может быть достаточно для придания антигенсвязывающей специфичности. Кроме того, антитела, которые связывают конкретный антиген, можно выделить с использованием домена VH или VL из антитела, которое связывает антиген, для скрининга библиотеки комплементарных доменов VL или VH, соответственно (см., например, Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)).

Термин «тяжелая цепь» при использовании в отношении антитела относится к полипептидной цепи, составляющей примерно 50-70 кДа, в которой аминоконцевая часть включает переменную область из примерно 120-130 или более аминокислот, и карбоксиконцевая часть включает константную область. Константная область может представлять собой один из пяти различных типов (например, изотипов), называемых альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\delta$ ), эpsilon ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) и мю ( $\mu$ ), на основании аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Различные тяжелые цепи отличаются по размеру:  $\alpha$ ,  $\delta$  и  $\gamma$  содержат приблизительно 450 аминокислот, в то время как  $\mu$  и  $\epsilon$  содержат приблизительно 550 аминокислот. При комбинировании с легкой цепью эти различные типы тяжелых цепей приводят к получению пяти хорошо известных классов (например, изотипов) антител, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, соответственно, включая четыре подкласса IgG, а именно IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Тяжелая цепь может представлять собой человеческую тяжелую цепь.

Термин «легкая цепь» при использовании в отношении антитела относится к полипептидной цепи, составляющей примерно 25 кДа, в которой аминоконцевая часть включает переменную область, составляющую от примерно 100 до 110 или более аминокислот, и карбоксиконцевая часть включает константную область. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Существует два различных типа, называемых каппа ( $\kappa$ ) или лямбда ( $\lambda$ ), на основании аминокислотной последовательности константных доменов. Аминокислотные последовательности легкой цепи хорошо известны в данной области техники. Легкая цепь может представлять собой человеческую легкую цепь.

Предложенные антитела включают фрагменты антител. «Фрагмент антитела», «антигенсвязывающий фрагмент», «антигенсвязывающий домен», «антигенсвязывающая область», «связывающий антиген фрагмент», «связывающий антиген домен», «связывающая антиген область» и подобные термины относятся к молекуле, отличной от интактного антитела, которая содержит часть интактного антитела, которая связывает антиген, с которым связывается интактное антитело. Примеры фрагментов антител включают, но не ограничиваются перечисленными, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; диатела; линейные антитела, молекулы одноцепочечных антител (например, scFv или sFv); и полиспецифичные антитела, образованные из фрагментов антител. Согласно конкретным вариантам реализации антитела представляют собой фрагменты одноцепочечных антител, содержащие переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, такие как scFv. Обычно фрагмент антитела или антигенсвязывающий фрагмент будет

содержать один или более CDR из исходного антитела, которые являются достаточными для придания специфичности связывания.

В настоящем документе термин «контакт» или «контакты» в отношении связывания антитела или нахождения в связанном состоянии с конкретной мишенью относится к аминокислотному остатку вариабельной области или CDR, расположенному в пределах 5, 4, 3 или меньше ангстремов от указанного контактирующего остатка. Контакт включает водородные связи, взаимодействия Ван-дер-Ваальса и образование солевого мостика между аминокислотным остатком вариабельной области или CDR антитела и указанным остатком.

Фрагменты антитела могут быть получены с помощью различных методик, включая, но не ограничиваясь перечисленными, протеолитическое расщепление интактного антитела, а также продукцию рекомбинантными клетками-хозяевами. Согласно некоторым вариантам реализации антитела представляют собой полученные рекомбинантным способом фрагменты, такие как фрагменты, содержащие группировки, которые не встречаются в природе, например, те, которые имеют две или более областей или цепей антител, соединенных синтетическими линкерами, например, полипептидными линкерами, и/или те, которые не продуцируются путем ферментативного расщепления встречающегося в природе интактного антитела. В некоторых аспектах фрагменты антитела представляют собой scFv.

Обычно гуманизованное антитело представляет собой антитело, в котором все или по существу все аминокислотные остатки CDR получены из нечеловеческих CDR и все или по существу все аминокислотные остатки FR получены из FR человека. Гуманизованное антитело необязательно может включать по меньшей мере часть константной области антитела, происходящей из антитела человека. «Гуманизованная форма» нечеловеческого антитела относится к варианту нечеловеческого антитела, который подвергся гуманизации, как правило, для снижения иммуногенности у людей с сохранением специфичности и аффинности исходного нечеловеческого антитела. Согласно некоторым вариантам реализации некоторые остатки FR в гуманизованном антителе заменены соответствующими остатками из нечеловеческого антитела (например, антитела, из которого получены остатки CDR), например, для восстановления или улучшения специфичности или аффинности антитела. Согласно некоторым вариантам реализации гуманизованное антитело относится к формам нечеловеческих (например, мышинных) или не полностью гуманизованных антител, имеющих конкретные цепи иммуноглобулинов, химерным иммуноглобулинам или их фрагментам, которые содержат минимальные нечеловеческие (например, мышинные) последовательности. В неограничивающем примере гуманизованное антитело содержит менее примерно 40% последовательности, отличной от человеческой, в вариабельной области. Согласно некоторым вариантам реализации гуманизованное антитело содержит менее примерно 20% последовательности, отличной от человеческой, в полноразмерной последовательности антитела. В дополнительном неограничивающем примере

гуманизированное антитело содержит менее примерно 20% последовательности, отличной от человеческой, в каркасном участке каждой из варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи. Например, гуманизированное антитело содержит менее примерно 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% последовательности, отличной от человеческой, в каркасном участке каждой из варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи. В качестве другого примера гуманизированное антитело содержит примерно или менее примерно 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 последовательности, отличной от человеческой, в каркасном участке каждой из варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи. Согласно некоторым вариантам реализации гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины, в которых остатки из определяющего комплементарность участка (CDR) заменены остатками из CDR из вида, отличного от человека (например, мыши, крысы, кролика, хомяка), которые имеют желаемую специфичность, аффинность и функциональные возможности. Такие гуманизированные антитела могут содержать одну или более мутаций из вида, отличного от человека, например, тяжелая цепь содержит примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мутаций из вида, отличного от человека, в каркасном участке, и легкая цепь содержит примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мутаций из вида, отличного от человека, в каркасном участке. Гуманизированный варибельный домен тяжелой цепи может содержать каркас IGHV3-9, IGHV4-59 или IGHV3-33 без аминокислотных мутаций или с менее чем примерно 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотной мутацией. Согласно некоторым вариантам реализации варибельный домен тяжелой цепи содержит каркас IGHV3-9. Согласно некоторым вариантам реализации варибельный домен тяжелой цепи содержит каркас IGHV4-59. Согласно некоторым вариантам реализации варибельный домен тяжелой цепи содержит каркас IGHV3-33. Гуманизированный варибельный домен легкой цепи может содержать каркас IGKV1-16, IGKV1-6 или IGKV2-28 без аминокислотных мутаций или с менее чем примерно 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 аминокислотной мутацией.

Предложенные антитела включают человеческие антитела. «Человеческое антитело» представляет собой антитело с аминокислотной последовательностью, соответствующей последовательности антитела, продуцируемого в организме человека или клеткой человека, или нечеловеческим источником, в котором используются репертуары человеческих антител или другие последовательности, кодирующие человеческие антитела, включая библиотеки человеческих антител. Термин исключает гуманизированные формы нечеловеческих антител, содержащие нечеловеческие антигенсвязывающие области, такие как те, в которых все или по существу все CDR являются нечеловеческими.

Человеческие антитела можно получить путем введения иммуногена трансгенному животному, которое было модифицировано для продуцирования интактных человеческих антител или интактных антител с человеческими варибельными областями в ответ на

иммунизацию антигеном. Такие животные, как правило, содержат все или часть локусов человеческого иммуноглобулина, которые заменяют эндогенные локусы иммуноглобулина, или которые присутствуют внехромосомно или интегрированы случайным образом в хромосомы животного. У таких трансгенных животных эндогенные локусы иммуноглобулина обычно инактивированы. Человеческие антитела также могут быть получены или отобраны из библиотек человеческих антител, включая фаговый дисплей и бесклеточные библиотеки, содержащих последовательности, кодирующие антитела, полученные из репертуара человека. Согласно определенным вариантам реализации человеческое антитело может иметь исключенные обязательства по последовательности или его аффинность увеличивается за счет последовательных раундов отбора с помощью такого способа как фаговый дисплей.

Термины «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков и не ограничены минимальной длиной. Полипептиды, включая предложенные антитела и цепи антител, и другие пептиды, например, линкеры и связывающие пептиды, могут включать аминокислотные остатки, в том числе природные и/или неприродные аминокислотные остатки. Термины также включают постэкспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, сиалирование, ацетилирование, фосфорилирование и т. п. В некоторых аспектах полипептиды могут содержать модификации в отношении нативной или природной последовательности, если белок сохраняет желаемую активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, например, посредством сайт-направленного мутагенеза, или могут быть случайными, например, посредством мутаций в организмах хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок из-за ПЦР-амплификации.

Процент (%) идентичности последовательности по отношению к референсной полипептидной последовательности представляет собой процент аминокислотных остатков в кандидатной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в референсной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения пропусков, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательности, и без учета каких-либо консервативных замен в виде части идентичности последовательности. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными известными способами, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Можно определить соответствующие параметры для выравнивания последовательностей, включая алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Однако, для целей настоящего изобретения значения % идентичности аминокислотной последовательности получают с использованием компьютерной программы для сравнения последовательностей ALIGN-2. Автором компьютерной программы для сравнения последовательностей ALIGN-2 является

Genentech, Inc., и исходный код был подан вместе с пользовательской документацией в Бюро регистрации авторских прав США, Вашингтон, округ Колумбия, 20559, где он зарегистрирован под регистрационным номером авторского права США № TXU510087. Программа ALIGN-2 общедоступна от Genentech, Inc., Южный Сан-Франциско, Калифорния, или может быть скомпилирована из исходного кода. Программа ALIGN-2 должна быть скомпилирована для использования в операционной системе UNIX, включая цифровую версию UNIX V4.0D. Все параметры сравнения последовательностей задаются программой ALIGN-2 и не изменяются.

В ситуациях, когда ALIGN-2 применяется для сравнения аминокислотных последовательностей, % идентичности аминокислотной последовательности данной аминокислотной последовательности А относительно, с или в сравнении с данной аминокислотной последовательностью В (которую альтернативно можно выразить как заданную аминокислотную последовательность А, которая имеет или предусматривает определенный % идентичности аминокислотной последовательности относительно, с или в сравнении с данной аминокислотной последовательностью В), рассчитывается следующим образом: 100 умножить на частное  $X/Y$ , где X представляет собой число аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения с помощью программы выравнивания последовательностей ALIGN-2 при выравнивании этой программой А и В, и где Y представляет собой общее число аминокислотных остатков в В. Следует понимать, что если длина аминокислотной последовательности А не равна длине аминокислотной последовательности В, % идентичности при сравнении аминокислотной последовательности А с В не будет равен % идентичности при сравнении аминокислотной последовательности В с А. Если конкретно не указано иное, все значения % идентичности аминокислотной последовательности, используемые в настоящем документе, получены, как описано в предыдущем абзаце с помощью компьютерной программы ALIGN-2.

Согласно некоторым вариантам реализации предусмотрены варианты аминокислотных последовательностей антител, предложенных в настоящем документе. Вариант, как правило, отличается от полипептида, конкретно раскрытого в настоящем документе, одной или более заменами, делециями, дополнениями и/или вставками. Такие варианты могут встречаться в природе или могут быть созданы синтетически, например, путем модификации одной или более из вышеуказанных полипептидных последовательностей согласно настоящему изобретению и оценки одного или более видов биологической активности полипептида, описанного в настоящем документе, и/или с применением любой из ряда известных методик. Например, может быть желательным улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств антитела. Варианты аминокислотных последовательностей антитела можно получить путем введения соответствующих модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки и/или замены остатков в аминокислотных последовательностях

антитела. Любая комбинация делеции, вставки и замены может быть использована для получения конечной конструкции при условии, что конечная конструкция обладает желаемыми характеристиками, например, связыванием антигена.

Согласно некоторым вариантам реализации предложены варианты антител, имеющие одну или более аминокислотных замен. Сайты, представляющие интерес для мутагенеза путем замены, включают CDR и FR. Аминокислотные замены можно вводить в представляющее интерес антитело, и продукты подвергают скринингу на предмет желаемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена, уменьшенной иммуногенности, такой как сниженная АЗКЦ или КЗЦ. Согласно некоторым вариантам реализации замены, вставки или делеции могут возникать в пределах одного или более CDR, причем указанные замены, вставки или делеции по существу не снижают связывание антитела с антигеном. Например, консервативные замены, которые по существу не снижают аффинность связывания, могут быть внесены в CDR. Такие изменения могут происходить за пределами «горячих точек» CDR. Согласно некоторым вариантам реализации вариантов последовательностей VH и VL каждый CDR остается неизменным.

Изменения (например, замены) можно вносить в CDR, например, для улучшения аффинности антитела. Такие изменения можно вносить в CDR-кодирующие кодоны с высокой скоростью мутации во время соматического созревания (см., например, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), и полученный вариант можно тестировать на аффинность связывания. Созревание аффинности (например, с использованием подверженной ошибкам ПЦР, перестановки цепи, рандомизации CDR или олигонуклеотид-направленного мутагенеза) можно применять для улучшения аффинности антител (см., например, Hoogenboom et al. в *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (2001)). Остатки CDR, вовлеченные в связывание антигена, могут быть конкретно идентифицированы, например, с применением мутагенеза с аланиновым сканированием или моделирования (см., например, Cunningham and Wells *Science*, 244:1081-1085 (1989)). В частности, мишенями часто являются CDR-H3 и CDR-L3. В качестве альтернативы или дополнительно, кристаллическая структура комплекса антиген-антитело для идентификации точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактные остатки и соседние остатки могут быть мишенями или устранены в качестве кандидатов для замены. Варианты можно подвергать скринингу для определения того, имеют ли они желаемые свойства.

Вставки в аминокислотные последовательности и делеции в них включают аминокислотные и/или карбоксиконцевые слияния, которые колеблются в длину от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также вставки и делеции отдельных или нескольких аминокислотных остатков внутри последовательности. Примеры концевых вставок включают антитело с N-концевым метионильным остатком. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают слияние N- или C-конца антитела с ферментом (например, для ADEPT) или полипептидом, который увеличивает период полужизни антитела в сыворотке крови. Примеры инсерционных вариантов внутри

последовательности молекул антител включают вставку 3 аминокислот в легкую цепь. Примеры концевых делеций включают антитело с делецией 7 или менее аминокислот на конце легкой цепи.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела изменяют для увеличения или уменьшения их гликозилирования (например, путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, что создают или удаляют один или более сайтов гликозилирования). Углевод, присоединенный к области Fc антитела, может быть изменен. Нативные антитела из клеток млекопитающих, как правило, содержат разветвленный двухантенный олигосахарид, присоединенный посредством N-связывания к Asn297 домена CH2 области Fc (см., например, Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997)). Олигосахарид может представлять собой различные углеводы, например, маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу, сиаловую кислоту, фукозу, присоединенную к GlcNAc в стволе структуры двухантенного олигосахарид. Модификации олигосахарид в антителе можно осуществлять, например, для создания вариантов антител с определенными улучшенными свойствами. Варианты гликозилирования антитела могут изменять функцию АЗКЦ и/или КЗЦ. Клеточные линии, например, нокаутные клеточные линии и способы их применения можно применять для получения дефукозилированных антител, например, клетки Lec13 CHO с дефицитом фукозилирования белка и нокаутные по гену альфа-1,6-фукозилтрансферазы (FUT8) клетки CHO (см., например, Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)). Также включены другие варианты гликозилирования антител (см., например, патент США № 6602684).

Согласно некоторым вариантам реализации одна или более аминокислотных модификаций могут быть введены в область Fc антитела, предложенного в настоящем документе, с созданием тем самым варианта области Fc. Область Fc в настоящем документе представляет собой C-концевую область тяжелой цепи иммуноглобулина, которая содержит по меньшей мере часть константной области. Область Fc включает области Fc с нативной последовательностью и варианты области Fc. Вариант области Fc может содержать последовательность области Fc человека (например, область Fc IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека), содержащую аминокислотную модификацию (например, замену) в одном или более аминокислотных положениях.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению представляют собой варианты, которые обладают некоторыми, но не всеми, эффекторными функциями, что делает их желательными кандидатами для приложений, в которых важен период полужизни антитела *in vivo*, но при этом некоторые эффекторные функции (такие как опосредуемые комплементом и АЗКЦ) являются ненужными или вредными. Анализы цитотоксичности *in vitro* и/или *in vivo* могут быть проведены для подтверждения снижения/истощения активности КЗЦ и/или АЗКЦ. Например, анализы связывания Fc-рецептора (FcR) можно проводить для подтверждения того, что антитело не связывается с FcγR (следовательно, вероятно, оно лишено активности АЗКЦ).

Неограничивающие примеры анализов *in vitro* для оценки активности АЗКЦ представляющей интерес молекулы описаны в патентах США №№ 5500362 и 5821337. В качестве альтернативы, можно применять нерадиоактивные способы анализа (например, нерадиоактивные анализы цитотоксичности АСТ1™ и CytoTox 96®). Эффекторные клетки, подходящие для таких анализов, включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (НК).

Антитела могут иметь увеличенный период полужизни и улучшенное связывание с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) (см., например, US 2005/0014934). Такие антитела могут содержать область Fc с одной или более заменами в ней, которые улучшают связывание области Fc с FcRn, и включают антитела с заменами в одном или более остатках области Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 или 434 в соответствии с системой нумерации ЕС (см., например, патент США № 7371826). Также предусмотрены другие примеры вариантов области Fc (см., например, Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988); патенты США №№ 5648260 и 5624821; и WO94/29351).

Реактивные группы могут быть расположены в сайтах для конъюгации с другими фрагментами, такими как фрагменты лекарственного средства или линкерные фрагменты лекарственного средства, для создания иммуноконъюгата. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, можно дополнительно модифицировать таким образом, чтобы оно содержало дополнительные небелковые фрагменты, которые являются известными и доступными. Фрагменты, подходящие для дериватизации антитела, включают, но не ограничиваются перечисленными, водорастворимые полимеры. Неограничивающие примеры водорастворимых полимеров включают, но не ограничиваются перечисленными, полиэтиленгликоль (PEG), сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан, сополимер этилена/малеинового ангидрида, полиаминокислоты (гомополимеры или случайные сополимеры), и декстран или поли(н-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры полипропиленгликоля, сополимеры полипропиленоксида и этиленоксида, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт, и их смеси. Полиэтиленгликоль-пропиональдегид может обладать преимуществами при изготовлении из-за его стабильности в воде. Полимер может иметь любую молекулярную массу и может быть разветвленным или неразветвленным. Число полимеров, присоединенных к антителу, может варьироваться, и если присоединены два или более полимеров, они могут представлять собой одинаковые или разные молекулы.

Описанные в настоящем документе антитела могут кодироваться нуклеиновой кислотой. Нуклеиновая кислота представляет собой тип полинуклеотида, содержащий два или более нуклеотидных оснований. Согласно определенным вариантам реализации нуклеиновая кислота представляет собой компонент вектора, который можно применять для переноса полинуклеотида, кодирующего полипептид, в клетку. В настоящем документе

термин «вектор» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана. Одним типом вектора является геномный интегрированный вектор или «интегрированный вектор», который может быть интегрирован в хромосомную ДНК клетки-хозяина. Другой тип вектора представляет собой «эписомный» вектор, например, нуклеиновую кислоту, способную к внехромосомной репликации. Векторы, способные направлять экспрессию генов, с которыми они функционально связаны, называются в настоящем документе «векторами экспрессии». Подходящие векторы включают плазмиды, бактериальные искусственные хромосомы, дрожжевые искусственные хромосомы, вирусные векторы и т. п. В векторах экспрессии регуляторные элементы, такие как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования для применения в контроле транскрипции, могут быть получены из генов млекопитающих, микробов, вирусов или насекомых. Дополнительно может быть включена возможность репликации у хозяина, обычно обеспечиваемая точкой начала репликации, и селективный ген, чтобы облегчить распознавание трансформантов. Можно применять векторы, полученные из вирусов, таких как лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы и т. п. Плазмидные векторы могут быть линейаризованы для интеграции в хромосомное местоположение. Векторы могут содержать последовательности, которые направляют сайт-специфичную интеграцию в определенное местоположение или ограниченный набор сайтов в геноме (например, рекомбинация AttP-AttB). Кроме того, векторы могут содержать последовательности, полученные из транспозонных элементов.

В настоящем документе термины «гомологичный», «гомология» или «процент гомологии» при использовании в настоящем документе для описания аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты относительно референсной последовательности могут быть определены с применением формулы, описанной Karlin и Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268, 1990, модифицированной как в Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993). Такая формула включена в программы средства поиска основного локального выравнивания (BLAST) авторства Altschul et al. (J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990). Процент гомологии последовательностей может быть определен с применением наиболее поздней версии BLAST на дату подачи настоящей заявки.

Нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела, описанные в настоящем документе, можно применять для инфекции, трансфекции, трансформации или иного способа получения подходящей клетки, трансгенной по нуклеиновой кислоте, обеспечивая таким образом получение антител для коммерческих или терапевтических вариантов применения. Стандартные клеточные линии и способы получения антител из крупномасштабной культуры клеток известны в данной области техники. См., например, Li et al., «Cell culture processes for monoclonal antibody production». *Mabs*. 2010 Sep-Oct; 2(5): 466-477. Согласно определенным вариантам реализации клетка представляет собой эукариотическую клетку. Согласно определенным вариантам реализации эукариотическая клетка представляет собой

клетку млекопитающего. Согласно определенным вариантам реализации клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника хомяка (СНО), клетку мышинной миеломы NS0, клетку НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека 293) или клетку PER.C6®. Согласно определенным вариантам реализации нуклеиновая кислота, кодирующая антитело, интегрирована в геномный локус клетки, подходящей для получения антител. Согласно определенным вариантам реализации в настоящем документе описан способ получения антитела, включающий культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, в условиях *in vitro*, достаточных для обеспечения продукции и секреции указанного антитела.

Согласно определенным вариантам реализации, описанным в настоящем документе, предложен главный банк клеток, содержащий: (а) линию клеток млекопитающего, содержащую одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих антитело, описанное в настоящем документе, интегрированных в геномное местоположение; и (b) криопротектор. Согласно определенным вариантам реализации криопротектор содержит глицерин, ДМСО или их комбинацию. Согласно определенным вариантам реализации главный банк клеток содержит: (а) линию клеток СНО, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело с (i) аминокислотной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи, которая по меньшей мере на 90% идентична той, которая изложена в SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 или 31; и (ii) аминокислотной последовательностью легкой цепи, которая по меньшей мере на 90% идентична той, которая изложена в SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 или 32, интегрированную в геномное местоположение; и (b) криопротектор. Согласно определенным вариантам реализации криопротектор содержит глицерин, ДМСО или их комбинацию. Согласно определенным вариантам реализации главный банк клеток содержится в подходящем флаконе или контейнере, способном выдержать замораживание жидким азотом.

Также в настоящем документе описаны способы получения антитела, описанного в настоящем документе. Такие способы включают инкубацию клетки или клеточной линии, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, в среде для культивирования клеток в условиях, достаточных для обеспечения экспрессии и секреции антитела, а также сбор указанного антитела из среды для культивирования клеток. Сбор также может включать одну или более стадий очистки для удаления живых клеток, клеточного дебриса, белков или полипептидов, отличных от антитела, нежелательных солей, буферов и компонентов среды. Согласно определенным вариантам реализации дополнительная(ые) стадия(стадии) очистки включает(ют) центрифугирование, ультрацентрифугирование, диализ, обессоливание, очистку с использованием белка А, белка G, белка А/G или белка L и/или ионообменную хроматографию.

Рекомбинантные антитела или фрагменты указанных антител, раскрытые в настоящем документе, специфично связывают CD30L и характеризуются высокой аффинностью в отношении CD30L. Соответственно, антитела, раскрытые в настоящем документе, можно применять для нацеливания (т. е. связывания) на CD30L. Согласно

некоторым вариантам реализации предложенные антитела к CD30L содержат тяжелую цепь, которая содержит четыре каркасных участка тяжелой цепи (HCFR) и три определяющих комплементарность участка тяжелой цепи (HCDR): HCFR1, HCDR1, HCFR2, HCDR2, HCFR3, HCDR3 и HCFR4; и легкую цепь, которая содержит четыре каркасных участка легкой цепи (LCFR) и три определяющие комплементарность участка легкой цепи (LCDR): LCFR1, LCDR1, LCFR2, LCDR2, LCFR3, LCDR3 и LCFR4.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR1 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723; (b) CDR2 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743; (d) CDR1 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L1), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751; (e) CDR2 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L2), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759; и/или (f) CDR3 легкой цепи иммуноглобулина (CDR-L3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765.

В соответствии с аспектом выше согласно одному варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно другому варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO:

380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно одному варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, и CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, и CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно дополнительным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743. Согласно одному варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-

697 и 752-759. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно одному варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно другому варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другому варианту реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-

527, 642-655 и 724-735, и CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно дополнительным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную

в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим

вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или

состоит из CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751. Согласно дополнительным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в

любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно другим вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в

любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно дополнительным вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно дополнительным вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H3, содержащего

аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную

последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антители или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из любого из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из любых двух из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765, и любой комбинации или перестановки. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из любых трех из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765, и любой комбинации или перестановки. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из любых четырех из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-

L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765, и любой комбинации или перестановки. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из любых пяти из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765, и любой комбинации или перестановки. Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит или состоит из всех шести из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109, 628, 635 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149, 642, 649 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189, 656, 663 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309, 670, 677 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349, 684, 691 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389, 698, 705 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109, 628, 635 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149, 642, 649 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189, 656, 663 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309, 670, 677 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349, 684, 691 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389, 698, 705 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705 и 760-765.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим одну или более аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64, при этом указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

Антитело к CD30L предложенное в настоящем документе, может связываться с эпитопом из различных комбинаций аминокислот на CD30L, как описано в настоящем документе. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим любую аминокислоту в CD30L, выбранную

из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим любые две аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим любые три аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим любые четыре аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим любые пять аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим K16, S21, R30, K48, R63 и Y64. Положение аминокислот в данном абзаце пронумеровано в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

Кроме того, антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), может связываться с определенным конкретным эпитопом из конкретных комбинаций аминокислот на CD30L, описанных в настоящем документе, и такие эпитопы дополнительно предусмотрены в данном абзаце. Соответственно, согласно одному варианту реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из K16. Согласно некоторым вариантам реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из S21. Согласно определенным вариантам реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из R30. Согласно другим вариантам реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из K48. Согласно другим вариантам реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из R63. Согласно другому варианту реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, содержит или состоит из Y64. Согласно одному варианту реализации эпитоп для антитела к CD30L, предложенного







пронумеровано в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-119, 629, 636 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159, 643, 650 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199, 657, 664 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319, 671, 678 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359, 685, 692 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399, 699, 706 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-114, 629, 636 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-154, 643, 650 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-194, 657, 664 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-314, 671, 678 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-354, 685, 692 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-394, 699, 706 и 760-765.

Согласно другим вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 115-119, 629, 636 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 155-159, 643, 650 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 195-199, 657, 664 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 315-319, 671, 678 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 355-359, 685, 692 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 395-399, 699, 706 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-124 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-164 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-204 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-324 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-364 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-404 и 760-765.

Согласно другим вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 125-129 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 165-169 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 205-209 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 325-329 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 365-369 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 405-409 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в

Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-134 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-174 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-214 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-334 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-374 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-414 и 760-765.

Согласно другим вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 135-139 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 175-179 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 215-219 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 335-339 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 375-379 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 415-419 и 760-765.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 220-224 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 235-239 и 724-

735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 250-254 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 420-424 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 435-439 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 450-454 и 760-765.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 225-229 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 240-244 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 255-259 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 425-429 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 440-444 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 455-459 и 760-765.

Согласно другим вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 230-234 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 245-249 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 260-264 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 430-434 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 445-449 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 460-464 и 760-765.

Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 465-469, 631, 638 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 490-494, 645, 652 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 528-532, 659, 666 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 553-557, 673, 680 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ

ID NO: 578-582, 687, 694 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 603-607, 701, 708 и 760-765.

Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 470-474, 632, 639 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 495-499, 646, 653 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 533-537, 660, 667 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 558-562, 674, 681 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 583-587, 688, 695 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 608-612, 702, 709 и 760-765;

Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 475-479, 633, 640 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 513-517, 647, 654 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 538-542, 661, 668 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 563-567, 675, 682 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 588-592, 689, 696 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 613-617, 703, 710 и 760-765;

Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 480-484, 630, 637 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 518-522, 644, 651 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 543-547, 658, 665 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 568-572, 672, 679 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 593-597, 686, 693 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 618-622, 700, 707 и 760-765; или

Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 485-489, 634, 641 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 523-527, 648, 655 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 548-552, 662, 669 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 573-577, 676, 683 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 598-602, 690, 697 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 623-627, 704, 711 и 760-765.

Согласно настоящему изобретению дополнительно предложена последовательность и структурные признаки в последовательностях CDR, общие для антител, которые придают антителу к CD30L аффинность связывания, специфичность и способность функционально блокировать как взаимодействие CD30-CD30L, так и CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 и высвобождение IL-8. Соответственно, в настоящем документе также предложены антитела к CD30L с консенсусными последовательностями CDR, которые придают антителу к CD30L аффинность связывания, специфичность и способность функционально блокировать как взаимодействие CD30-CD30L, так и CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 и высвобождение IL-8. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712, 714, 716, 718, 720 и 722; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724, 726, 728, 730, 732 и 734; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 736, 738, 740 и 742; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744, 746, 748 и 750; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752, 754, 756 и 758; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760, 762 и 764. Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 713, 715, 717, 719, 721 и 723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 725, 727, 729, 731, 733 и 735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 737, 739, 741 и 743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 745, 747, 749 и 751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 753, 755, 757 и 759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 761, 763 и 765. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 712; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 730; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 736; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 744; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 752; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 760. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 713; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 731; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 737; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 745; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 753; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 761. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность,





изложенную в SEQ ID NO: 720; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 732; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 740; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 748; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 756; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 760. Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 721; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 733; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 741; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 749; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 757; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 761. Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 722; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 734; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 742; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 750; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 758; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 764. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 765. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635, 115-119, 629,

636, 480-484, 630, 637, 465-469, 631, 638, 470-474, 632, 639, 475-479, 633, 640, 485-489, 634 и 641. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649, 155-159, 643, 650, 518-522, 644, 651, 490-494, 645, 652, 495-499, 646, 653, 513-517, 647, 654, 523-527, 648 и 655. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663, 195-199, 657, 664, 543-547, 658, 665, 528-532, 659, 666, 533-537, 660, 667, 538-542, 661, 668, 548-552, 662 и 669. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677, 315-319, 671, 678, 568-572, 672, 679, 553-557, 673, 680, 558-562, 674, 681, 563-567, 675, 682, 573-577, 676 и 683. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691, 355-359, 685, 692, 593-597, 686, 693, 578-582, 687, 694, 583-587, 688, 695, 588-592, 689, 696, 598-602, 690 и 697. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705, 395-399, 699, 706, 618-622, 700, 707, 603-607, 701, 708, 608-612, 702, 709, 613-617, 703, 710, 623-627, 704 и 711. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635, 115-119, 629, 636, 480-484, 630 и 637. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649, 155-159, 643, 650, 518-522, 644 и 651. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663, 195-199, 657, 664, 543-547, 658 и 665. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в

любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677, 315-319, 671, 678, 568-572, 672 и 679. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691, 355-359, 685, 692, 593-597, 686 и 693. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705, 395-399, 699, 706, 618-622, 700 и 707.

В дополнение к антителу к CD30L, предложенному в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таким как антитела, описанные в предыдущем абзаце), согласно одному варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743. Согласно другим вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751. Согласно другим вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759. Согласно другому варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно одному варианту реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723, и CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723, и CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L или













аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно дополнительным вариантам реализации антитело к CD30L или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, и CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно дополнительным вариантам реализации антитело к CD30L или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в





NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765, в любой комбинации или перестановке. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из любых четырех из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765, в любой комбинации или перестановке. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из любых пяти из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765, в любой комбинации или перестановке. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, содержит или состоит из всех шести из CDR-H1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723, CDR-H2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 724-735, CDR-H3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 736-743, CDR-L1, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 744-751, CDR-L2, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 752-759, и CDR-L3, содержащего аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 760-765. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635, 115-119, 629, 636, 480-484, 630, 637, 465-469, 631, 638, 470-474, 632, 639, 475-479, 633, 640, 485-489, 634 и 641. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в

Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649, 155-159, 643, 650, 518-522, 644, 651, 490-494, 645, 652, 495-499, 646, 653, 513-517, 647, 654, 523-527, 648 и 655. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663, 195-199, 657, 664, 543-547, 658, 665, 528-532, 659, 666, 533-537, 660, 667, 538-542, 661, 668, 548-552, 662 и 669. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677, 315-319, 671, 678, 568-572, 672, 679, 553-557, 673, 680, 558-562, 674, 681, 563-567, 675, 682, 573-577, 676 и 683. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691, 355-359, 685, 692, 593-597, 686, 693, 578-582, 687, 694, 583-587, 688, 695, 588-592, 689, 696, 598-602, 690 и 697. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705, 395-399, 699, 706, 618-622, 700, 707, 603-607, 701, 708, 608-612, 702, 709, 613-617, 703, 710, 623-627, 704 и 711. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635, 115-119, 629, 636, 480-484, 630 и 637. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649, 155-159, 643, 650, 518-522, 644 и 651. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-H3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663, 195-199, 657, 664, 543-547, 658 и 665. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L1 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677, 315-319, 671, 678, 568-572, 672 и 679. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких

как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L2 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691, 355-359, 685, 692, 593-597, 686 и 693. Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе 4.1 (таких как антитела, описанные в данном абзаце), CDR-L3 содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705, 395-399, 699, 706, 618-622, 700 и 707.

Кроме того, антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), может содержать конкретные комбинации CDR каждого клона к CD30L, как перечислено в Таблицах 10-16. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 635; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 649; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 663; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 677; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 691; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 705. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 107; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 147; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 187; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 307; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 347; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 387. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 105; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 145; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 185; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 305; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 345; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 385. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или





SEQ ID NO: 396. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 118; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 158; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 198; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 318; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 358; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 398. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 159; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 399. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 629; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 643; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 657; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 671; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 685; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 699.

Аналогичным образом, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 637; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 651; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 665; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 679; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO:



596; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 621. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 484; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 522; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 547; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 572; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 597; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 622. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 630; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 644; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 658; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 672; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 686; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 700.

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 638; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 652; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 666; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 680; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 694; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 708. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 467; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 492; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 530; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 555; (e)



CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 582; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 607. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 631; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 645; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 659; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 673; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 687; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 701.

Аналогичным образом, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 639; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 653; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 667; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 681; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 695; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 709. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 472; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 497; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 535; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 560; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 585; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 610. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 470; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 495; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 533; (d) CDR-L1,



содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 674; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 688; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 702.

Аналогичным образом, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 640; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 654; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 668; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 682; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 696; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 710. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 477; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 515; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 540; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 565; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 590; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 615. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 475; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 513; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 538; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 563; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 588; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 613. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 476; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 514; (c) CDR-H3, содержащий

аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 539; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 564; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 589; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 614. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 478; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 516; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 541; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 566; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 591; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 616. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 479; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 517; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 542; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 567; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 592; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 617. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 633; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 647; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 661; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 675; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 689; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 703.

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 641; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную



последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 526; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 551; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 576; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 601; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 626. Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 489; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 527; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 552; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 577; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 602; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 627. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 634; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 648; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 662; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 676; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 690; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 704.

Антитела к CD30L могут иметь различные последовательности CDR, перечисленные в **Таблицах 10-16**. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий любую последовательность CDR-H1, перечисленную в Таблице 10; (b) CDR-H2, содержащий любую последовательность CDR-H2, перечисленную в Таблице 10; (c) CDR-H3, содержащий любую последовательность CDR-H3, перечисленную в Таблице 10; (d) CDR-L1, содержащий любую последовательность CDR-L1, перечисленную в Таблице 10; (e) CDR-L2, содержащий любую последовательность CDR-L2, перечисленную в Таблице 10; и/или (f) CDR-L3, содержащий любую последовательность CDR-L3, перечисленную в Таблице 10.

Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в



Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий любую последовательность CDR-H1, перечисленную в Таблице 15; (b) CDR-H2, содержащий любую последовательность CDR-H2, перечисленную в Таблице 15; (c) CDR-H3, содержащий любую последовательность CDR-H3, перечисленную в Таблице 15; (d) CDR-L1, содержащий любую последовательность CDR-L1, перечисленную в Таблице 15; (e) CDR-L2, содержащий любую последовательность CDR-L2, перечисленную в Таблице 15; и/или (f) CDR-L3, содержащий любую последовательность CDR-L3, перечисленную в Таблице 15.

Согласно дополнительному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий любую последовательность CDR-H1, перечисленную в Таблице 16; (b) CDR-H2, содержащий любую последовательность CDR-H2, перечисленную в Таблице 16; (c) CDR-H3, содержащий любую последовательность CDR-H3, перечисленную в Таблице 16; (d) CDR-L1, содержащий любую последовательность CDR-L1, перечисленную в Таблице 16; (e) CDR-L2, содержащий любую последовательность CDR-L2, перечисленную в Таблице 16; и/или (f) CDR-L3, содержащий любую последовательность CDR-L3, перечисленную в Таблице 16.

Согласно другому варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий любую последовательность CDR-H1, перечисленную в Таблицах 10-16; (b) CDR-H2, содержащий любую последовательность CDR-H2, перечисленную в Таблицах 10-16; (c) CDR-H3, содержащий любую последовательность CDR-H3, перечисленную в Таблицах 10-16; (d) CDR-L1, содержащий любую последовательность CDR-L1, перечисленную в Таблицах 10-16; (e) CDR-L2, содержащий любую последовательность CDR-L2, перечисленную в Таблицах 10-16; и/или (f) CDR-L3, содержащий любую последовательность CDR-L3, перечисленную в Таблицах 10-16.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого антитела к CD30L, имеющего тот же номер клона, что и перечисленные в Таблицах 10-16 и 25. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 любого





документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит VH и VL соответствующих VH и VL любого антитела к CD30L, имеющего тот же номер клона, что и перечисленные в Таблице 25.

Согласно настоящему изобретению также предложено, что антитела к CD30L, предложенные в настоящем документе, могут содержать различные комбинации переменной области тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина и переменной области легкой цепи (VL) иммуноглобулина. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 и 31; и/или (b) переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 и 30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 1; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 3. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 2; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 4. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 5; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 7. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное



24. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 25; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 26.
26. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 27; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 28.
28. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 30.
30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32.

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 и 31; и/или (b) переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 и 30. Согласно одному





с SEQ ID NO: 26. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 27; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 28. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32.

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 и 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 и 30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 3. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH,



Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 25; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 26. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 27; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 28. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 32.

CDR антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, также предусмотрены в соответствии с определениями CDR, описанными в настоящем документе (Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT и Aho), для предложенных последовательностей VH и VL. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 1; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 3, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 2; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 4, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в

том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 5; и/или (а) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 7, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 6; и/или (а) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 8, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 9; и/или (а) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 11, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 10; и/или (а) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 12, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 13; и/или (а) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 15, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3

последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 14; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 16, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 23; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 24, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 25; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 26, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 27; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 28, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 29; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 30, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 соответствующих CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 последовательности VH, изложенной в SEQ ID NO: 31; и/или (a) CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 соответствующих CDR-L1, CDR-L2 и

CDR-L3 последовательности VL, изложенной в SEQ ID NO: 32, причем указанные CDR определены с помощью схемы нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT или Aho.

Как ясно из описаний выше и ниже, антитела к CD30L, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно содержать константные области. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи иммуноглобулина. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область легкой цепи иммуноглобулина. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи иммуноглобулина и константную область легкой цепи иммуноглобулина. Согласно одному варианту реализации константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG. Согласно одному варианту реализации константная область легкой цепи представляет собой константную область легкой цепи IgG. Согласно одному варианту реализации константная область легкой цепи представляет собой константную область каппа-цепи ( $\kappa$ ). Согласно одному варианту реализации константная область легкой цепи представляет собой константную область лямбда-цепи ( $\lambda$ ). Согласно одному варианту реализации константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG1. Согласно одному варианту реализации константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG2. Согласно одному варианту реализации константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG3. Согласно одному варианту реализации константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG4. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую примерно 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую примерно 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 501. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 502. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 503. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 504. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 505. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 506. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 507. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 508. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 509. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 510. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 511. Согласно одному варианту реализации константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 512.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, может иметь различные функциональные свойства, описанные в настоящем документе, например, в Разделе 5 (ПРИМЕРЫ). Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30. Согласно одному варианту реализации взаимодействие между CD30L и CD30 для оценки блокирования или ингибирования определяют в анализе методом ИФА, клеточном анализе связывания с CD30L-экспрессирующими клетками, анализе KinExA или анализе методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Согласно одному варианту реализации взаимодействие между CD30L и CD30 для оценки блокирования или ингибирования определяют в ИФА. Согласно одному варианту реализации взаимодействие между CD30L и CD30 для оценки блокирования или ингибирования определяют в клеточном анализе связывания с CD30L-экспрессирующими клетками. Согласно одному варианту реализации взаимодействие между CD30L и CD30 для оценки блокирования или ингибирования определяют в анализе KinExA. Согласно одному варианту реализации взаимодействие

между CD30L и CD30 для оценки блокирования или ингибирования определяют в анализе методом SPR.

Как показано в Примере 8, антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент, предложенный в настоящем документе, имеет высокую специфичность связывания с CD30L, специфично связываясь с CD30L из 6232 протестированных мишеней. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с CD30L. Согласно некоторым вариантам реализации ИФА, SPR, KinExA и/или клеточный анализ связывания с CD30L-экспрессирующими клетками описаны и продемонстрированы в Разделе 5 (ПРИМЕРЫ) (например, на **ФИГ. 5A, 5F и 5G**).

Как дополнительно показано в настоящем документе, например, в Разделе 5 (ПРИМЕРЫ), антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, может блокировать или ингибировать CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в клеточных анализах. Такие клеточные анализы включают двойные клеточные анализы высвобождения цитокина (например, IL-8). В общих чертах и в случае использования высвобождения IL-8 в качестве примера высвобождения цитокина, при совместном культивировании с клетками, экспрессирующими CD30L (например, клетками B16, экспрессирующими CD30L человека, или HEK293, экспрессирующими CD30L яванского макака), K299 CD30+ клетки высвобождают IL-8 при лигировании с совместно культивированными CD30L-экспрессирующими клетками и стимуляции указанными клетками (**ФИГ. 5J**). Блокирование взаимодействия CD30L-CD30 может пропорционально снижать высвобождение IL-8, и, таким образом, количество высвобожденного IL-8 можно использовать в качестве показателя эффективности опосредуемого антителом блокирования взаимодействий CD30L-CD30 между совместно культивированными клетками.

Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в

том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует секрецию как интерлейкина-8, так и интерлейкина-6 в клеточном анализе. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в настоящем абзаце, клеточный анализ представляет собой двойной клеточный анализ с CD30-экспрессирующими клетками и CD30L-экспрессирующими клетками.

В Разделе 5 (ПРИМЕРЫ) раскрыто, что антитело к CD30L или антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с высокой аффинностью связывания и блокировало (блокировал) CD30L с высокой эффективностью. Соответственно, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей не более 60, не более 65, не более 70, не более 75, не более 80, не более 85, не более 90, не более 95, не более 100, не более 105, не более 110, не более 115, не более 120, не более 125, не более 130, не более 135, не более 140, не более 145, не более 150, не более 155, не более 160, не более 165, не более 170, не более 175, не более 180, не более 185, не более 190, не более 195, не более 200, не более 250, не более 300, не более 350, не более 400, не более 450, не более 500, не более 550, не более 600, не более 650, не более 700, не более 750, не более 800, не более 850, не более 900, не более 950 или не более 1000 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ), составляющей примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95, примерно 100, примерно 105, примерно 110, примерно 115, примерно 120, примерно 125, примерно 130, примерно 135, примерно 140, примерно 145, примерно 150, примерно 155, примерно 160, примерно 165, примерно 170, примерно 175, примерно 180, примерно 185, примерно 190, примерно 195, примерно 200, примерно 250, примерно 300, примерно 350, примерно 400, примерно 450, примерно 500, примерно 550, примерно 600, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950



составляющей примерно 122 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей примерно 51,3 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей примерно 244 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей от примерно 65 до примерно 125 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей от примерно 50 до примерно 140 пМ, от примерно 55 до примерно 135 пМ, от примерно 60 до примерно 130 пМ, от примерно 65 до примерно 125 пМ, от примерно 70 до примерно 120 пМ, от примерно 75 до примерно 115 пМ, от примерно 80 до примерно 110 пМ, от примерно 85 до примерно 105 пМ, от примерно 90 до примерно 100 пМ или от примерно 95 до примерно 100 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей от примерно 51 до примерно 244 пМ. Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с  $K_D$ , составляющей от примерно 50 до примерно 250 пМ, от примерно 51 до примерно 244 пМ, от примерно 55 до примерно 240 пМ, от примерно 60 до примерно 235 пМ, от примерно 65 до примерно 230 пМ, от примерно 70 до примерно 225 пМ, от примерно 75 до примерно 220 пМ, от примерно 80 до примерно 215 пМ, от примерно 80 до примерно 210 пМ, от примерно 85 до примерно 205 пМ, от примерно 90 до примерно 200 пМ, от примерно 95 до примерно 195 пМ, от примерно 100 до примерно 190 пМ, от примерно 105 до примерно 185 пМ, от примерно 110 до примерно 180 пМ, от примерно 115 до примерно 175 пМ, от примерно 120 до примерно 170 пМ, от примерно 125 до примерно 165 пМ, от примерно 130 до примерно 160 пМ, от примерно 135 до примерно 155 пМ или от примерно 140 до примерно 150 пМ.

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в

Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ), составляющей по меньшей мере  $0,1 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,2 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,3 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,4 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,5 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,6 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,7 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,8 \times 10^6$ , по меньшей мере  $0,9 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,0 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,1 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,2 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,3 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,4 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,5 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,55 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,56 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,57 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,58 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,59 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,60 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,61 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,62 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,63 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,64 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,65 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,66 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,67 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,68 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,69 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,7 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,8 \times 10^6$ , по меньшей мере  $1,9 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,0 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,1 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,2 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,3 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,4 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,5 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,6 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,7 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,8 \times 10^6$ , по меньшей мере  $2,9 \times 10^6$ , по меньшей мере  $3,0 \times 10^6$  или по меньшей мере  $3,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ), составляющей примерно  $0,1 \times 10^6$ , примерно  $0,2 \times 10^6$ , примерно  $0,3 \times 10^6$ , примерно  $0,4 \times 10^6$ , примерно  $0,5 \times 10^6$ , примерно  $0,6 \times 10^6$ , примерно  $0,7 \times 10^6$ , примерно  $0,8 \times 10^6$ , примерно  $0,9 \times 10^6$ , примерно  $1,0 \times 10^6$ , примерно  $1,1 \times 10^6$ , примерно  $1,2 \times 10^6$ , примерно  $1,3 \times 10^6$ , примерно  $1,4 \times 10^6$ , примерно  $1,5 \times 10^6$ , примерно  $1,55 \times 10^6$ , примерно  $1,56 \times 10^6$ , примерно  $1,57 \times 10^6$ , примерно  $1,58 \times 10^6$ , примерно  $1,59 \times 10^6$ , примерно  $1,60 \times 10^6$ , примерно  $1,61 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , примерно  $1,62 \times 10^6$ , примерно  $1,63 \times 10^6$ , примерно  $1,64 \times 10^6$ , примерно  $1,65 \times 10^6$ , примерно  $1,66 \times 10^6$ , примерно  $1,67 \times 10^6$ , примерно  $1,68 \times 10^6$ , примерно  $1,69 \times 10^6$ , примерно  $1,7 \times 10^6$ , примерно  $1,8 \times 10^6$ , примерно  $1,9 \times 10^6$ , примерно  $2,0 \times 10^6$ , примерно  $2,1 \times 10^6$ , примерно  $2,2 \times 10^6$ , примерно  $2,3 \times 10^6$ , примерно  $2,4 \times 10^6$ , примерно  $2,5 \times 10^6$ , примерно  $2,6 \times 10^6$ , примерно  $2,7 \times 10^6$ , примерно  $2,8 \times 10^6$ , примерно  $2,9 \times 10^6$ , примерно  $3,0 \times 10^6$  или примерно  $3,1 \times 10^6$ . Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ), составляющей от примерно  $1,54 \times 10^6$  до примерно  $1,55 \times 10^6$ , от примерно  $1,53 \times 10^6$  до примерно  $1,56 \times 10^6$ , от примерно  $1,52 \times 10^6$  до примерно  $1,57 \times 10^6$ , от примерно  $1,53 \times 10^6$  до примерно  $1,58 \times 10^6$ , от примерно  $1,52 \times 10^6$  до примерно  $1,59 \times 10^6$ , от примерно  $1,51 \times 10^6$  до примерно  $1,60 \times 10^6$  или от примерно  $1,5 \times 10^6$  до примерно  $1,61 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в

Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ), составляющей от примерно  $2,5 \times 10^6$  до примерно  $3,8 \times 10^6$ , от примерно  $2,4 \times 10^6$  до примерно  $3,9 \times 10^6$ , от примерно  $2,45 \times 10^6$  до примерно  $3,89 \times 10^6$ , от примерно  $2,6 \times 10^6$  до примерно  $3,7 \times 10^6$ , от примерно  $2,7 \times 10^6$  до примерно  $3,6 \times 10^6$ , от примерно  $2,8 \times 10^6$  до примерно  $3,5 \times 10^6$ , от примерно  $2,9 \times 10^6$  до примерно  $3,4 \times 10^6$ , от примерно  $3,0 \times 10^6$  до примерно  $3,3 \times 10^6$  или от примерно  $3,1 \times 10^6$  до примерно  $3,2 \times 10^6$   $M^{-1}c^{-1}$ .

Кроме того, согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости диссоциации ( $k_{off}$ ) не более  $1,4 \times 10^{-4}$ , не более  $1,41 \times 10^{-4}$ , не более  $1,5 \times 10^{-4}$ , не более  $1,6 \times 10^{-4}$ , не более  $1,7 \times 10^{-4}$ , не более  $1,8 \times 10^{-4}$ , не более  $1,9 \times 10^{-4}$ , не более  $2,0 \times 10^{-4}$ , не более  $2,1 \times 10^{-4}$ , не более  $2,2 \times 10^{-4}$ , не более  $2,3 \times 10^{-4}$ , не более  $2,4 \times 10^{-4}$ , не более  $2,5 \times 10^{-4}$ , не более  $2,6 \times 10^{-4}$ , не более  $2,7 \times 10^{-4}$ , не более  $2,8 \times 10^{-4}$ , не более  $2,9 \times 10^{-4}$ , не более  $3,0 \times 10^{-4}$ , не более  $3,1 \times 10^{-4}$ , не более  $3,2 \times 10^{-4}$ , не более  $3,3 \times 10^{-4}$ , не более  $3,4 \times 10^{-4}$ , не более  $3,5 \times 10^{-4}$ , не более  $3,6 \times 10^{-4}$ , не более  $3,7 \times 10^{-4}$ , не более  $3,78 \times 10^{-4}$  или не более  $3,8 \times 10^{-4}$   $c^{-1}$ . Согласно одному варианту реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), например, тех, которые описаны в данном абзаце, указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости диссоциации ( $k_{off}$ ), составляющей примерно  $1,4 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,41 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,5 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,6 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,7 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,8 \times 10^{-4}$ , примерно  $1,9 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,0 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,1 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,2 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,3 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,4 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,5 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,6 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,7 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,8 \times 10^{-4}$ , примерно  $2,9 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,0 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,1 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,2 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,3 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,4 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,5 \times 10^{-4}$   $c^{-1}$ , примерно  $3,6 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,7 \times 10^{-4}$ , примерно  $3,78 \times 10^{-4}$  или примерно  $3,8 \times 10^{-4}$ .

В настоящем раскрытии показано, что антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, связывается с CD30L человека, CD30L яванского макака или как с CD30L человека, так и с CD30L яванского макака. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L человека. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L яванского макака. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в

Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается как с CD30L человека, так и с CD30L яванского макака. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с CD30L человека. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с CD30L яванского макака. Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается как с CD30L человека, так и с CD30L яванского макака.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-104; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-144; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-184; (d)

CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-304; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-344; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-384.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4.

Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую не более примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2 до примерно 95% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2, от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2 до примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2, от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2 до примерно 98% идентичности





последовательности с любой из SEQ ID: 3 и 4, примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4 или примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-114; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-154; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-194; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-314; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-354; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-394.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 115-119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 155-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 195-199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 315-319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 355-359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 395-399.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 5 и 6; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по





последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, от примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, от примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 или от примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8. Согласно определенным вариантам реализации переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, примерно 95% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8, примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8 или примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-124; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-164; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-204; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-324; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-364; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-404.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 125-129; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 165-169; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 205-209; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 325-329; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 365-369; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 405-409.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12.

Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую не более примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10. Согласно определенным вариантам реализации переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10 до примерно 95% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10, от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10 до примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10, от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10 до примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10, от примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10 до примерно 99% идентичности





последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12 или примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-134; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-174; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-214; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-334; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-374; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-414.

Согласно определенным вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 135-139; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 175-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 215-219; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 335-339; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 375-379; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 415-419.

Согласно некоторым вариантам реализации антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 13 и 14; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по





последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, от примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, от примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, от примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 или от примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 до примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16. Согласно определенным вариантам реализации переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую примерно 90% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, примерно 95% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, примерно 97% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, примерно 98% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16, примерно 99% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16 или примерно 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L или антигенсвязывающего фрагмента, предложенного в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1), указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Согласно одному дополнительному аспекту в настоящем документе предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с эпитопом CD30L человека, распознаваемым антителом к CD30L или антигенсвязывающим фрагментом, предложенным в настоящем документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1, например, описанные в предшествующих абзацах).

Согласно другому аспекту в настоящем документе предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который конкурирует за связывание с CD30L человека с антителом к CD30L или антигенсвязывающим фрагментом, предложенным в настоящем

документе, в том числе в Разделе 2 и данном Разделе (Раздел 4.1, например, описанные в предшествующих абзацах).

### **Возвращение к зародышевой линии**

В некоторых случаях возвращение к зародышевой линии (например, мутации последовательности антитела для возвращения к последовательности зародышевой линии) можно применять для улучшения безопасности, фармакодинамических и/или фармакокинетических свойств антител к CD30L. Например, в определенных случаях, мутации для возвращения к зародышевой линии снижают иммуногенность антитела к CD30L, сохраняя при этом способность связывать CD30L с высокой аффинностью и специфичностью.

Обычно ген зародышевой линии антитела или генный сегмент зародышевой линии антитела относится к последовательности, кодирующей иммуноглобулин, присутствующей в геноме организма, причем указанный ген не подвергается или не подвергался мутационным процессам, таким как соматическая гипермутация (например, не подвергался процессу созревания, который приводит к генетическим перегруппировкам и мутациям, которые приводят к экспрессии специфичных иммуноглобулинов). Таким образом, в некоторых случаях ген зародышевой линии тяжелой цепи относится к гену зародышевой линии антитела или фрагменту гена, кодирующему тяжелую цепь иммуноглобулина, который включает ген V (вариабельный), ген D (разнообразие) и ген J (соединение), и в определенных случаях ген C (константный). Аналогичным образом, в некоторых случаях ген зародышевой линии легкой цепи относится к гену зародышевой линии антитела или фрагменту гена, кодирующему легкую цепь иммуноглобулина, который включает ген V (вариабельный), ген J (соединение) и в некоторых случаях ген C (константный). В некоторых случаях аминокислотная последовательность, кодируемая геном зародышевой линии антитела или фрагментом гена зародышевой линии антитела, также называется последовательностью зародышевой линии. В определенных случаях мутация аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии, относится к или идентифицирует аминокислотную мутацию (например, в аминокислотной последовательности зрелого антитела) в аминокислоту, соответствующую аминокислоте зародышевой линии (например, в последовательности зародышевой линии антитела). В некоторых случаях идентификацию гена зародышевой линии антитела или фрагментов гена зародышевой линии антитела и их соответствующих последовательностей зародышевой линии можно получить или запросить из специализированной базы данных (например, IMGT, UNSWIG, NCBI или VBASE2).

Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L содержит одну или более мутаций аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи,





иммуноглобулина и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, изложенные в SEQ ID NO: 1 и 3, содержит одну или более мутаций аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии с получением возвращенного к зародышевой линии или модифицированного на уровне генов зародышевой линии антитела к CD30L. Согласно определенным вариантам реализации возвращенное к зародышевой линии или модифицированное на уровне генов зародышевой линии антитело к CD30L содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 2 и 4, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90, 95, 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 2 и 4.

Согласно некоторым вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, изложенные в SEQ ID NO: 5 и 7, содержит одну или более мутаций аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии с получением возвращенного к зародышевой линии или модифицированного на уровне генов зародышевой линии антитела к CD30L. Согласно определенным вариантам реализации возвращенное к зародышевой линии или модифицированное на уровне генов зародышевой линии антитело к CD30L содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 6 и 8, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90, 95, 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 6 и 8.

Согласно некоторым вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, изложенные в SEQ ID NO: 9 и 11, содержит одну или более мутаций аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии с получением возвращенного к зародышевой линии или модифицированного на уровне генов зародышевой линии антитела к CD30L. Согласно определенным вариантам реализации возвращенное к зародышевой линии или модифицированное на уровне генов зародышевой линии антитело к CD30L содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 10 и 12, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90, 95, 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 10 и 12.

Согласно некоторым вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина и вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина, изложенные в SEQ ID NO: 13 и 15, содержит одну или более мутаций аминокислотной последовательности для возвращения к аминокислотной последовательности зародышевой линии с получением возвращенного к зародышевой линии или модифицированного на

уровне генов зародышевой линии антитела к CD30L. Согласно определенным вариантам реализации возвращенное к зародышевой линии или модифицированное на уровне генов зародышевой линии антитело к CD30L содержит аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14 и 16, или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90, 95, 95, 96, 97, 98 или 99 процентов идентична аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 14 и 16.

#### **Конструирование остатка цистеина**

В некоторых случаях экспонированные (например, доступные для растворителя) тиоловые фрагменты (например, тиоловый фрагмент цистеинового аминокислотного остатка) способствуют агрегации белка. Например, дисульфидные связи между одним или более белками могут образовываться в результате окисления тиола. В определенных случаях мутация остатков цистеина, доступных для растворителя (например, мутация одного или более остатков цистеина, доступных для растворителя) является предпочтительной для снижения агрегации белка, что увеличивает растворимость белка.

Обычно растворимость относится к способности белка оставаться диспергированным в водном растворе (например, количество мономерных белковых соединений в растворе). В определенных случаях растворимость белка в водном составе зависит от правильного распределения аминокислотных остатков и, следовательно, в определенных случаях растворимость может коррелировать с получением правильно уложенных белков или получением белков, сохраняющих конкретную функцию (например, антитело, связывающее антиген). Способы детектирования повышения или уменьшения растворимости белка (например, антитела) известны в данной области техники (например, с применением рутинных методик ВЭЖХ, методик динамического рассеяния света и т. д.).

Соответственно, согласно некоторым вариантам реализации один или более цистеиновых аминокислотных остатков антител к CD30L мутируют с получением нецистеинового аминокислотного остатка (например, серина). Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, содержащую от 1 остатка цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка, до 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, содержащую по меньшей мере 1 остаток цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, содержащую не более 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи, содержащую от 1 остатка цистеина,

который мутируют с получением нецистеинового остатка, до 2 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 1 остатка цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка, до 3 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 1 остатка цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка, до 4 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 1 остатка цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка, до 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 2 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 3 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 2 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 4 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 2 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 3 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 4 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, от 3 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, или от 4 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, до 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую 1 остаток цистеина, который мутируют с получением нецистеинового остатка, 2 остатка цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, 3 остатка цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, 4 остатка цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка, или 5 остатков цистеина, которые мутируют с получением нецистеинового остатка. Согласно некоторым вариантам реализации один или более цистеиновых аминокислотных остатков антитела к CD30L, как изложено в SEQ ID NO: 1-16, мутированы с получением нецистеинового остатка.

### **Константные области Fc**

Обычно область или домен кристаллизуемого фрагмента (Fc) антитела (например, антитела к CD30L) опосредует нижележащие эффекторные функции посредством ее(его) взаимодействия с Fc-рецепторами на иммунных клетках (например, врожденных иммунных клетках) или с белком комплемента C1q, молекулой распознавания системы комплемента. Кроме того, взаимодействие с Fc-рецепторами может приводить к уничтожению клеток-мишеней посредством ряда иммунных эффекторных механизмов, включая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ) и антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ), и антитело-опосредованная активация комплемента может приводить к комплементзависимой цитотоксичности (КЗЦ). Кроме

того, как взаимодействия с Fc-рецепторами, так и активация комплемента могут обладать широким спектром иммуномодулирующих функций.

Соответственно, в определенных случаях мутации в пределах области Fc, которые снижают, ингибируют, устраняют и/или нейтрализуют Fc-опосредуемую функцию (например, АЗКЦ, АЗКФ, КЗЦ и т. д.) антител к CD30L, являются предпочтительными для снижения иммунной активации в результате связывания антитела к CD30L с CD30L. Согласно некоторым вариантам реализации одна или более аминокислотных модификаций могут быть введены в область Fc антитела к CD30L с созданием тем самым варианта области Fc. Область Fc может содержать С-концевую область тяжелой цепи иммуноглобулина, которая содержит шарнирную область, домен CH2, домен CH3 или любую их комбинацию. В настоящем документе область Fc включает области Fc с нативной последовательностью и варианты области Fc. Вариант области Fc может содержать последовательность области Fc человека (например, область Fc IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека), содержащую аминокислотную модификацию (например, замену, добавление или делецию) в одном или более аминокислотных положениях.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L согласно настоящему изобретению представляют собой варианты, которые обладают некоторыми, но не всеми, эффекторными функциями, что делает их желательными кандидатами для приложений, в которых важен период полужизни антитела *in vivo*, но при этом некоторые эффекторные функции (такие как опосредованные комплементом и АЗКЦ) являются ненужными или вредными. Анализы цитотоксичности *in vitro* и/или *in vivo* могут быть проведены для подтверждения снижения/истощения активности КЗЦ и/или АЗКЦ. Например, анализы связывания Fc-рецептора (FcR) можно проводить для подтверждения того, что антитело не связывается с FcγR (следовательно, вероятно, у него отсутствует активность АЗКЦ), но при этом сохраняет способность связывания FcRn. Согласно некоторым вариантам реализации антитела тестируют на связывание с рецепторами Fcγ и компонентом комплемента C1q с помощью анализа на основе ИФА, проточной цитометрии, SPR или других способов, известных для изучения межбелковых взаимодействий и аффинности. Согласно некоторым вариантам реализации антитела можно тестировать в отношении сниженных эффекторных функций, их способности активировать соответствующие клеточные линии или первичные иммунные клетки человека *in vitro*, например, путем оценки их способности индуцировать экспрессию маркеров активации, секрецию цитокина/хемокина, пролиферацию или уничтожение клеток (например, используя меченые клетки-мишени).

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L согласно настоящему изобретению имеют сниженную эффекторную функцию по сравнению с IgG человека. В целом, эффекторная функция относится к биологическому явлению, которое возникает в результате взаимодействия области Fc антитела с рецептором или лигандом Fc. В некоторых случаях неограничивающие эффекторные функции включают связывание C1q, комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ), связывание с рецептором Fc, антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ),

антителозависимый клеточный фагоцитоз (АЗКФ), секрецию цитокинов, опосредованное иммунным комплексом поглощение антигена антигенпрезентирующими клетками, отрицательную регуляцию рецепторов клеточной поверхности (например, В-клеточного рецептора) и активацию В-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (АЗКЦ) относится к клеточно-опосредованной реакции, при которой неспецифические цитотоксические клетки, экспрессирующие Fc-рецепторы (например, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы, макрофаги), распознают связанное антитело на клетке-мишени, впоследствии вызывая лизис клетки-мишени. Согласно некоторым вариантам реализации комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) относится к лизису клеток-мишеней в присутствии комплемента, причем путь активации комплемента инициируется связыванием C1q с антителом, связанным с мишенью.

Некоторые области Fc по своей природе не имеют эффекторной функции, а некоторые области Fc могут содержать мутации, которые снижают эффекторные функции. Например, IgG4 характеризуется низкой активностью АЗКЦ и КЗЦ, и IgG2 характеризуется низкой активностью АЗКЦ.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела к CD30L содержат области Fc, характеризующиеся АЗКЦ, которая снижена по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70% или более по сравнению с антителом, содержащим невариантную область Fc, таким как антитело с такой же идентичностью последовательности, за исключением замены(замен), которая(ые) уменьшает(ют) АЗКЦ. Согласно настоящему изобретению предложены антитела, содержащие области Fc, характеризующиеся КЗЦ, которая снижена по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70% или более по сравнению с антителом, содержащим невариантную область Fc, т. е. антителом с такой же идентичностью последовательности, за исключением замены(замен), которая(ые) уменьшает(ют) КЗЦ. Согласно определенным вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению имеют сниженную эффекторную функцию по сравнению с IgG1 человека.

Неограничивающие примеры мутаций Fc в IgG1, которые могут обеспечивать снижение АЗКЦ и/или КЗЦ, включают замены в одном или более из положений: 231, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 265, 267, 269, 270, 297, 299, 318, 320, 322, 325, 327, 328, 329, 330 и 331 в IgG1, причем система нумерации константной области соответствует индексу ЕС, изложенному Kabat. Согласно определенным вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению имеют сниженную эффекторную функцию по сравнению с IgG1 человека.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантного антитела к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену N297A в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантного антитела к











CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 385P в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 424H в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 424M в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 424V в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 434I в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 438G в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 439E в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 439H в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 439Q в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440A в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440D в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440E в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440F в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440M в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440T в области Fc в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую замену 440V в соответствии с системой нумерации ЕС.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc, выбранную из типичных последовательностей, раскрытых в **Таблице 1**.

**Таблица 1.** Мутации, нейтрализующие эффекторную функцию

<b>Мутация(мутации)</b>	<b>Эффект</b>
E233P	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III
S228P, L235E SPLE в IgG4	Уменьшает связывание с FcγRI
L235E	Уменьшает связывание с FcγR
L234A, L235A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III

L234A, L235A, G237A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, P329G	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
L234F, L235E, P331S	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A, P331S	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S (IgG1σ□	Уменьшает связывание с FcγRI, IIa, IIb, IIIa
L234A, L235A, P329A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
G236R, L328R	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III
G237A	Уменьшает связывание с FcγRII
F241A	Уменьшает связывание с C1q
V264A	Уменьшает связывание с C1q
D265A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III
D265A, N297A	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
D265A, N297G	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
D270A	Уменьшает связывание с C1q
N297A, G, D, Q	Устраняет N-связанное гликозилирование Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
P329A, G, R	Уменьшает связывание с C1q
A330L	Уменьшает связывание с C1q
P331A, S	Устраняет связывание с C1q
IgG2	Уменьшает связывание с FcγR
IgG4	Уменьшает связывание с FcγR; Не активирует систему комплемента
S228P	Предотвращает обмен плечами Fab IgG4
S228P, F234A, L235A (IgG4)	Уменьшает связывание с FcγRI, IIa, IIIa
Перекрестный подкласс IgG2-IgG4 (IgG2/G4)	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
Перекрестный подкласс IgG2-IgG3	Уменьшает связывание с FcγR; Уменьшает связывание с C1q
H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4)	Уменьшает связывание с FcγRI, II, III, C1q
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2σ□	Уменьшает связывание с FcγRI, IIa, IIb, IIIa, C1q
Высокий уровень гликозилирования маннозой	Уменьшает связывание с C1q

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую E233P в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG4, содержащую S228P и L235E. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую L235E в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую L234A и L235A в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую L234A, L235A и G237A в соответствии с системой нумерации ЕС. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело к CD30L содержит область Fc IgG1, содержащую L234A, L235A, P329G в соответствии с системой нумерации ЕС.





Согласно некоторым вариантам реализации оценка активности АЗКЦ антитела к CD30L включает добавление антитела к клеткам-мишеням в комбинации с иммунными эффекторными клетками, которые могут быть активированы комплексами антиген-антитело, что приводит к цитолизу клетки-мишени. Цитоллиз можно детектировать по высвобождению метки (например, радиоактивных субстратов, флуоресцентных красителей или природных внутриклеточных белков) из лизированных клеток. Эффекторные клетки, подходящие для таких анализов, включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (NK). Конкретные примеры *in vitro* анализов АЗКЦ описаны в Wisecarver et al., 1985 79:277-282; Bruggemann et al., 1987, J Exp Med 166:1351-1361; Wilkinson et al., 2001, J Immunol Methods 258:183-191; Patel et al., 1995 J Immunol Methods 184:29-38. В качестве альтернативы или дополнительно, активность АЗКЦ антитела, представляющего интерес, можно оценить *in vivo*, например, в модели на животных, такой как та, что раскрыта в Clynes et al., 1998, PNAS USA 95:652-656.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела, содержащие область Fc, описанную в настоящем документе, характеризуются уменьшенной активностью АЗКЦ по сравнению с немодифицированным антителом (например, антителом с IgG1 человека). Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются уровнем активности АЗКЦ, который по меньшей мере в 2 раза или по меньшей мере в 3 раза, или по меньшей мере в 5 раз, или по меньшей мере в 10 раз, или по меньшей мере в 50 раз, или по меньшей мере в 100 раз меньше, чем таковой немодифицированного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются уровнем активности АЗКЦ, который снижен по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или по меньшей мере на 200%, или по меньшей мере на 300%, или по меньшей мере на 400%, или по меньшей мере на 500% относительно немодифицированного антитела. Согласно определенным вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, не имеют детектируемой активности АЗКЦ. Согласно определенным вариантам реализации снижение и/или устранение активности АЗКЦ может быть связано со сниженной аффинностью, которую антитела согласно настоящему изобретению проявляют по отношению к лигандам и/или рецепторам Fc.

Согласно некоторым вариантам реализации оценка активации комплемента, анализ КЗЦ, может быть выполнена, как описано в Gazzano-Santoro et al., 1996, J. Immunol. Methods, 202:163. Согласно некоторым вариантам реализации антитела, содержащие области Fc, описанные в настоящем документе, характеризуются уменьшенными значениями аффинности в отношении C1q относительно немодифицированного антитела (например, IgG1 человека). Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются аффинностью в отношении рецептора C1q, которая по меньшей мере в 2 раза или по меньшей мере в 3 раза, или по меньшей мере

в 5 раз, или по меньшей мере в 7 раз, или по меньшей мере в 10 раз, или по меньшей мере в 20 раз, или по меньшей мере в 30 раз, или по меньшей мере в 40 раз, или по меньшей мере в 50 раз, или по меньшей мере в 60 раз, или по меньшей мере в 70 раз, или по меньшей мере в 80 раз, или по меньшей мере в 90 раз, или по меньшей мере в 100 раз, или по меньшей мере в 200 раз меньше, чем немодифицированного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются аффинностью в отношении C1q, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 10% или по меньшей мере на 5% меньше, чем немодифицированного антитела.

Согласно некоторым вариантам реализации антитела, содержащие области Fc, описанные в настоящем документе, характеризуются уменьшенной активностью КЗЦ по сравнению с немодифицированным антителом (например, IgG1 человека). Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются активностью КЗЦ, которая по меньшей мере в 2 раза или по меньшей мере в 3 раза, или по меньшей мере в 5 раз, или по меньшей мере в 10 раз, или по меньшей мере в 50 раз, или по меньшей мере в 100 раз меньше, чем немодифицированного антитела. Согласно некоторым вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, характеризуются активностью КЗЦ, которая снижена по меньшей мере на 10%, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или по меньшей мере на 200%, или по меньшей мере на 300%, или по меньшей мере на 400%, или по меньшей мере на 500% относительно немодифицированного антитела. Согласно определенным вариантам реализации антитела, описанные в настоящем документе, не характеризуются детектируемой активностью КЗЦ. Согласно некоторым вариантам реализации снижение и/или устранение активности КЗЦ может быть связано со сниженной аффинностью, которую антитела согласно настоящему изобретению проявляют по отношению к лигандам и/или рецепторам Fc.

Соответственно, также предложены и описаны в настоящем документе антитела к CD30L, содержащие вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 500 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 501. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 501 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 501. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем

документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 502 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 502. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 503 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 503. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 504 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 504. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 505 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 505. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 506 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 506. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 507 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 507. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 508 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 508. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 509 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 509. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 510 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 510. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 511 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 511. Согласно некоторым вариантам реализации антитело к CD30L, описанное в настоящем документе, содержит область Fc, содержащую SEQ ID NO: 512 или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO: 512.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или

КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, при этом: (а) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512, или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична SEQ ID NO: 500-512. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую одну или более мутаций, изложенных в **Таблице 1**.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий

мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, при этом: (а) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 5 и 6; и/или (б) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512, или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична SEQ ID NO: 500-512. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую одну или более мутаций, изложенных в **Таблице 1**.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129; (б) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169; (с) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209; (д) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329; (е) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369; и/или (ф) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, при этом: (а) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10; и/или (б) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512, или

последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична SEQ ID NO: 500-512. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую одну или более мутаций, изложенных в **Таблице 1**.

Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419. Согласно определенным вариантам реализации рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит вариант области Fc (например, несущий мутации), который обеспечивает снижение цитотоксического ответа (например, АЗКЦ или КЗЦ), вызванного антителом к CD30L, и причем указанное антитело к CD30L содержит переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, при этом: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 13 и 14; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512, или последовательность, которая по меньшей мере примерно на 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична SEQ ID NO: 500-512. Согласно определенным вариантам реализации антитело к CD30L содержит область Fc, содержащую одну или более мутаций, изложенных в **Таблице 1**.

#### **Фармацевтические композиции**

Композиции, содержащие рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты согласно настоящему изобретению, включены в фармацевтическую композицию, содержащую одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей и разбавителей. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты,

консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты), изотонические агенты, замедляющие всасывание агенты, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, вспомогательные вещества, разрыхляющие агенты, смазочные вещества, подсластители, ароматизирующие агенты, красители и т. п., и их комбинации, как будет известно специалистам в данной области техники (см. например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель несовместим с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических или фармацевтических композициях. Согласно определенным вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению вводят в виде суспензии в стерильном растворе. Согласно определенным вариантам реализации раствор содержит примерно 0,9% NaCl. Согласно определенным вариантам реализации раствор содержит примерно 5,0% декстрозы. Согласно определенным вариантам реализации раствор дополнительно содержит один или более из: буферов, например, ацетат, цитрат, гистидин, сукцинат, фосфат, бикарбонат и гидроксиметиламинометан (трис); поверхностно-активных веществ, например, полисорбат 80 (Tween 80), полисорбат 20 (Tween 20), и полоксамер 188; полиола/дисахарида/полисахаридов, например, глюкозу, декстрозу, маннозу, маннит, сорбит, сахарозу, трегалозу и декстран 40; аминокислот, например, глицин или аргинин; антиоксидантов, например, аскорбиновую кислоту, метионин; или хелатирующих агентов, например, ЭДТА или ЭГТА.

Согласно определенным вариантам реализации антитела к CD30L согласно настоящему изобретению отправляют/хранят лиофилизированными и восстанавливают перед введением. Согласно определенным вариантам реализации лиофилизированные составы антитела содержат объемобразующий агент, такой как маннит, сорбит, сахароза, трегалоза, декстран 40 или их комбинации. Лиофилизированный состав может содержаться во флаконе из стекла или другого подходящего неактивного материала. При включении в состав антитела, независимо от того, восстановлены они или нет, могут быть забуферены при определенном pH, обычно менее 8,0. Согласно определенным вариантам реализации pH может составлять от 4,5 до 7,5, от 4,5 до 6,0, от 4,5 до 5,5, от 7,5 до 5,0 или от 5,0 до 8,0.

Также в настоящем документе описаны наборы, содержащие одно или более антител к CD30L, описанных в настоящем документе, в подходящем контейнере и один или более дополнительных компонентов, выбранных из: инструкций по применению; разбавителя, вспомогательного вещества, носителя и устройства для введения.

### **Способы лечения**

Рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, можно применять в различных вариантах реализации для лечения или облегчения аутоиммунного нарушения у индивидуума. Например, согласно некоторым вариантам реализации рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты можно применять в способах лечения аутоиммунного нарушения у индивидуума, причем указанный способ включает введение индивидууму

рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих фрагментов. Соответственно, предложены способы лечения аутоиммунного нарушения у индивидуума, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих фрагментов, что обеспечивает лечение или облегчение иммунного нарушения. Согласно определенным вариантам реализации аутоиммунное нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Согласно определенным вариантам реализации воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и/или фиброз. В определенных случаях воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) относится к хроническому нарушению, характеризующемуся воспалением желудочно-кишечного тракта. ВЗК охватывает и/или включает язвенный колит, который поражает толстую кишку и/или прямую кишку, и болезнь Крона, которая может поражать всю желудочно-кишечную систему или может быть локализована в тонкой кишке (подвздошной кишке) и участках толстой кишки.

Термины «пациент», «индивидуум» или «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая, но не ограничиваясь перечисленными, человека, приматов, отличных от человека, грызунов, а также домашних и промысловых животных, которое предусмотрено в качестве реципиента конкретного лечения. Приматы включают шимпанзе, яванских макаков, паукообразных обезьян и макаков, например, резуса. Грызуны включают мышей, крыс, сурков, хорьков, кроликов и хомяков. Домашние и промысловые животные включают коров, лошадей, свиней, оленей, бизона, буйвола, кошачьих, например, домашнюю кошку, собачьих, например, собаку, лису, волка, птиц, например, курицу, эму, страуса, и рыб, например, форель, сома и лосося. Согласно различным вариантам реализации субъект может представлять собой субъекта, у которого ранее было диагностировано состояние, нуждающееся в лечении, или который был идентифицирован, как страдающий или имеющий указанное состояние. Согласно определенным вариантам реализации субъект представляет собой человека. Согласно различным другим вариантам реализации субъект, у которого ранее было диагностировано или который был идентифицирован, как страдающий или имеющий некоторое состояние, мог проходить или мог не проходить лечение состояния. Согласно другим вариантам реализации субъект также может являться субъектом, у которого ранее не диагностировали наличия состояния (т. е., субъектом, у которого наблюдают один или более факторов риска развития состояния). «Индивидуум, нуждающийся» в лечении определенного состояния, может представлять собой субъекта, имеющего это состояние, у которого диагностировано это состояние или у которого имеется риск развития этого состояния. Согласно некоторым вариантам реализации индивидуум представляет собой «пациента», у которого диагностировано заболевание или состояние, описанное в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам реализации введение рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих фрагментов включает введение терапевтически эффективного количества рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих

фрагментов. В определенных случаях термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству антитела, полипептида, полинуклеотида, малой органической молекулы или другого лекарственного средства, которое эффективно для «лечения» заболевания или нарушения у субъекта или млекопитающего. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество лекарственного средства снижает тяжесть симптомов заболевания или нарушения. Согласно некоторым вариантам реализации заболевание или нарушение включает воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК). Согласно определенным вариантам реализации ВЗК, БК и/или ЯК представляют собой тяжелые или терапевтически рефрактерные формы ВЗК, БК и/или ЯК. Неограничивающие примеры симптомов ВЗК, БК и/или ЯК включают, но не ограничиваются перечисленными, диарею, лихорадку, утомляемость, боль в животе, спазмы в животе, воспаление, изъязвление, тошноту, рвоту, кровотечение, кровь в стуле, снижение аппетита и потерю веса.

В определенных случаях термины «лечить» или «осуществлять лечение» в контексте настоящего документа относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам (например, прогрессирование заболевания), при этом задача заключается в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) целевое патологическое состояние. Согласно некоторым вариантам реализации, предложенным в настоящем документе, индивидуумы, нуждающиеся в лечении, включают тех, которые уже имеют заболевание или состояние, а также тех, кто подвержен развитию заболевания или состояния. Согласно дополнительным вариантам реализации заболевание или состояние включает воспалительное заболевание или аутоиммунное состояние.

Рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, также можно применять в различных вариантах реализации для ингибирования, снижения и/или предотвращения воспалительного иммунного ответа или иммунной активации у индивидуума, причем указанный способ включает введение рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих фрагментов. В определенных случаях воспалительный иммунный ответ или иммунная активация включает экспрессию, высвобождение и/или активацию молекул цитокинов и сигнальных путей. В определенных случаях цитокины представляют собой общий термин для белков, высвобождаемых одной клеточной популяцией, которые действуют на другую клетку в качестве межклеточных медиаторов. Примерами таких цитокинов являются лимфокины, монокины и обычные полипептидные гормоны. В число цитокинов входят трансформирующие факторы роста (TGF), такие как TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ; инсулиноподобный фактор роста-I и -II; эритропоэтин (EPO); остеоиндуктивные факторы; интерфероны, такие как интерферон- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$ ; колониестимулирующие факторы (КСФ), такие как макрофагальный КСФ (М-КСФ); гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ); и гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ); интерлейкины (IL), такие как IL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26; фактор некроза опухоли, такой как TNF- $\alpha$  или TNF- $\beta$ ; и другие полипептидные факторы, включая

LIF и Kit-лиганд (KL). Антитела к CD30L можно применять для снижения экспрессии/секреции провоспалительных цитокинов, таких как, например, IL-1, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, интерферон- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$ , а также ГМ-КСФ. Не ограничиваясь какой-либо теорией, провоспалительные цитокины высвобождаются субпопуляциями воспалительных Т-клеток, такими как T<sub>h</sub>1 или T<sub>h</sub>17 клетки, которые участвуют во многих иммуноопосредованных патологиях, включая воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит и болезнь Крона. Таким образом, эффективное снижение или блокада этих провоспалительных цитокинов или интерлейкинов устраняет ключевую этиологию многих аутоиммунных и воспалительных нарушений. В другом случае воспалительный иммунный ответ или иммунная активация включает апоптоз клеток, пораженных аутоиммунным нарушением. В другом случае воспалительный иммунный ответ или иммунная активация включает присутствие или активацию иммунных клеток (например, макрофагов, Т-клеток, хелперных Т-клеток, естественных клеток-киллеров и т. д.) в ткани, пораженной аутоиммунным нарушением. Согласно определенным вариантам реализации иммунные клетки охватывают любую клетку, полученную из гемопоэтической стволовой клетки, которая участвует в иммунном ответе. Иммунные клетки включают, без ограничения, лимфоциты, такие как Т-клетки и В-клетки, антигенпрезентирующие клетки (АПК), дендритные клетки, моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), тучные клетки, базофилы, эозинофилы или нейтрофилы, а также любых предшественников таких клеток. Согласно определенным вариантам реализации иммунная клетка представляет собой Т-клетку. Согласно определенным вариантам реализации Т-клетки включают все клетки Т-клеточной линии, включая тимоциты, незрелые Т-клетки, зрелые Т-клетки и т. п. Таким образом, Т-клетки включают CD4<sup>+</sup>Т-клетки, CD8<sup>+</sup>Т-клетки, хелперные Т-клетки (T<sub>h</sub>-клетки) (например, T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>2 и T<sub>h</sub>17-клетки) и регуляторные Т-клетки (T<sub>reg</sub>).

Соответственно, в настоящем документе предложены способы ингибирования, снижения и/или предотвращения воспалительного иммунного ответа или иммунной активации у индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации воспалительный иммунный ответ или иммунная активация характеризуется наличием или активацией цитокиновых сигнальных молекул, наличием или активацией клеточного апоптоза и/или наличием или активацией иммунных клеток. Согласно определенным вариантам реализации наличие или активация цитокиновых сигнальных молекул, наличие или активация клеточного апоптоза и/или наличие или активация иммунных клеток является результатом аутоиммунного нарушения. Согласно определенным вариантам реализации наличие или активация цитокиновых сигнальных молекул, наличие или активация клеточного апоптоза и/или наличие или активация иммунных клеток локализована в конкретной ткани, пораженной аутоиммунным нарушением. Согласно определенным вариантам реализации аутоиммунное заболевание или нарушение включает воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК). Согласно определенным вариантам реализации ВЗК, БК и/или ЯК представляют собой тяжелые или терапевтически рефрактерные формы ВЗК, БК и/или ЯК.

Кроме того, рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, можно применять для ингибирования и/или снижения связывания молекулы CD30L с молекулой CD30. Согласно некоторым вариантам реализации рекомбинантные антитела к CD30L или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения взаимодействия, ингибирования и/или снижения связывания молекулы CD30L с молекулой CD30 у индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации ингибирование и/или снижение связывания молекулы CD30L с молекулой CD30 обеспечивает предотвращение, снижение или ингибирование воспалительного иммунного ответа и/или активации иммунных клеток, как описано в настоящем документе. Соответственно, предложен способ ингибирования и/или снижения связывания молекулы CD30L с молекулой CD30, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантных антител к CD30L или их антигенсвязывающих фрагментов, описанных в настоящем документе. Согласно определенным вариантам реализации индивидуум имеет аутоиммунное нарушение. Согласно определенным вариантам реализации аутоиммунное нарушение включает воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь Крона (БК) или язвенный колит (ЯК). Согласно определенным вариантам реализации ВЗК, БК и/или ЯК представляют собой тяжелые или терапевтически рефрактерные формы ВЗК, БК и/или ЯК.

#### **Примерные варианты реализации**

Как описано в настоящем документе, предложены рекомбинантные антитела и/или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают CD30L, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139 или 220-234; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179 или 235-249; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219 или 250-264; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339 или 420-434; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379 или 435-449; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419 или 450-464.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную

последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-104; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-144; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-184; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-304; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-344; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-384.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO:

110-119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359; и/или (e) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-114; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-154; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-194; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-314; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-354; и/или (e) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-394.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 115-119; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 155-159; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 195-199; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 315-319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 355-359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 395-399.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 5 и 6; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит

аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-124; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-164; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-204; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-324; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-364; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-404.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 125-129; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 165-169; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 205-209; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 325-329; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 365-369; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 405-409.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации,

содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (а) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10; и/или (б) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139; (б) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179; (в) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219; (д) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339; (е) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379; и/или (ф) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-134; (б) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-174; (в) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-214; (д) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-334; (е) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-374; и/или (ф) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-414.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (а) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 135-139; (б) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 175-179; (в) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 215-219; (д) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 335-339; (е) CDR-L2, содержащий аминокислотную

последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 375-379; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 415-419.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 13 и 14; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 220-224; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 235-239; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 250-254; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 420-424; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 435-439; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 450-454.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 17; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 18.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 225-229; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 240-244; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO:

255-259; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 425-429; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 440-444; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 455-459.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 19; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 20.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 230-234; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 245-249; (c) CDR3 тяжелой цепи иммуноглобулина (CDR-H3), содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 260-264; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 430-434; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 445-449; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 460-464.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, причем: (a) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 21; и/или (b) переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 22.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий константную область (например, область кристаллизующегося фрагмента (Fc)), обеспечивающую сниженную функцию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) по сравнению с IgG1 человека и/или сниженную

комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) по сравнению с IgG1 человека. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, в котором указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, в котором указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, содержащий константную область, имеющую вариант аминокислотной последовательности, соответствующий (a) 297A, 297Q, 297G или 297D, (b) 279F, 279K или 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R или 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N или 237R, (f) 234A, 234V или 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q или 327T, (j) 329A, 329G, 329Y или 329R (k) 331S, (l) 236F или 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W или 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T или 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R или 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y или 265A, (t) 267G, 267H, 267I или 267K, (u) 268K, (v) 269N или 269Q, (w) 270A, 270G, 270M или 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G или 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G или 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E или 339L, (ii) 343I или 343V, (jj) 373A, 373G или 373S, (kk) 376E, 376W или 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D или 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M или 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H или 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T или 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A и L235A, (ww) L234A, L235A и G237A, (xx) L234A, L235A и P329G, (yy) L234F, L235E и P331S, (zz) L234A, L235E и G237A, (aaa) L234A, L235E, G237A и P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S и P331S, (ccc) L234A, L235A и P329A, (ddd) G236R и L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A и N297A, (jjj) D265A и N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A или P331S или (nnn) любой комбинации (a) - (mmm) согласно нумерации ЕС.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело IgG. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное антитело IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации,

причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим, химерным или гуманизированным.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab, F(ab)<sub>2</sub>, однодоменное антитело или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифичное или полиспецифичное антитело.

Согласно некоторым вариантам реализации предложено антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации, причем указанное рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30.

Согласно одному аспекту дополнительно предложены нуклеиновые кислоты, кодирующие рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации. Также предложены клетки, содержащие рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из предыдущих вариантов реализации. Согласно некоторым вариантам реализации клетка представляет собой эукариотическую клетку. Согласно некоторым вариантам реализации клетка представляет собой прокариотическую клетку.

Согласно одному аспекту предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования связывания CD30L с CD30. Дополнительно предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования активации передачи сигналов CD30 в клетке. Также предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения в способе ингибирования активации, экспрессии и/или секреции провоспалительного цитокинового белка.

Согласно одному аспекту предложены рекомбинантные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно любому из предыдущих вариантов реализации для применения при лечении аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам реализации аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

Согласно одному аспекту предложены способы лечения или облегчения аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантного антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из предыдущих вариантов реализации, что обеспечивает лечение или облегчение аутоиммунного заболевания. Также предложены способы ингибирования и/или снижения связывания CD30L с CD30 у индивидуума с воспалительным или аутоиммунным нарушением, причем указанный способ включает введение индивидууму, пораженному воспалительным или аутоиммунным нарушением, рекомбинантного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно предыдущим вариантам реализации, что обеспечивает ингибирование и/или снижение связывания CD30L с CD30. Дополнительно предложены способы уменьшения и/или ингибирования воспаления у индивидуума, причем указанный способ включает введение индивидууму рекомбинантного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из предыдущих вариантов реализации, что обеспечивает уменьшение и/или ингибирование воспаления.

Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный индивидуум имеет аутоиммунное заболевание. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что уменьшение и/или ингибирование воспаления включает снижение величины экспрессии или секреции провоспалительного цитокина у индивидуума или в ткани индивидуума. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный провоспалительный цитокин включает интерлейкин 8 и/или интерлейкин 6. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный индивидуум имеет аутоиммунное заболевание. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника. Согласно некоторым вариантам реализации предложены способы согласно любому из предыдущих вариантов реализации, характеризующиеся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

## **ПРИМЕРЫ**

Следующие примеры иллюстрируют варианты реализации, описанные в настоящем документе, и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. В тех случаях, когда упоминаются конкретные материалы, они предназначены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения. Специалист в данной

области техники может разработать эквивалентные средства или реагенты, не используя изобретательский потенциал и не отступая от сущности настоящего изобретения.

### Пример 1: Создание и идентификация антител к CD30L

Для создания антител использовали мышей с гуманизированным локусом иммуноглобулина. Мышам инокулировали клетки, экспрессирующие CD30L человека (линия клеток В16, трансфицированных для экспрессии CD30L человека), ДНК, кодирующую CD30L человека, и рекомбинантный белок CD30L человека. В определенные моменты времени после начала иммунизации сыворотку крови мышей подвергали скринингу на предмет реактивности в отношении CD30L человека и CD30L яванского макака, и плазматические клетки от мышей с высокими титрами сливали, чтобы создать гибридомы.

Затем гибридомы размножали, подвергали скринингу и отбирали на основе их связывания по данным проточной цитометрии с клетками, экспрессирующими CD30L человека и яванского макака, активности блокирования CD30:CD30L, когда CD30L экспрессируется на клетках, по данным проточной цитометрии, связывания по данным ИФА с рекомбинантным белком CD30L человека, связывания по данным ИФА с рекомбинантным белком CD30L яванского макака и способности блокировать CD30:CD30L в анализе связывания методом ИФА. В **Таблице 2**, **Таблице 3** и **Таблице 4** показаны данные из скрининговых анализов гибридом. Антитела к CD30L, показанные в **Таблице 2** и **Таблице 3**, эффективно связывают рекомбинантный CD30L, клетки, экспрессирующие CD30L, и ингибируют связывание CD30L с CD30. Клон 1 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 100-104, 140-144, 180-184, 300-304, 340-344 и 380-384; Клон 2 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 110-114, 150-154, 190-194, 310-314, 350-354 и 390-394; Клон 3 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 120-124, 160-164, 200-204, 320-324, 360-364 и 400-404; и Клон 4 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 130-134, 170-174, 210-214, 330-334, 370-374 и 410-414; Клон 59 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 220-224, 235-239, 250-254, 420-424, 435-439 и 450-454; Клон 60 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 225-229, 240-244, 255-259, 425-429, 440-444 и 455-459; и Клон 61 содержит CDR, изложенные в SEQ ID NO: 230-234, 245-249, 260-264, 430-434, 445-449 и 460-464.

Идентификатор клона	Связывание клеток (MFI)		Связывание по данным ИФА (OD)		
	huCD30L (разведение 1/50)	cyCD30L (разведение 1/50)	huCD30L (разведение 1/50)	huCD30L (разведение 1/500)	huCD30L (разведение 1/5000)
<b>1</b>	208	77,3	3,586	3,025	1,283
<b>2</b>	280	57,6	2,147	1,712	0,565
<b>3</b>	153	72,4	3,495	2,54	0,662
<b>4</b>	151	67,8	3,075	2,652	0,68
<b>5</b>	205	79,6	3,166	2,849	1,111
<b>6</b>	200	61,9	2,374	1,377	0,503
<b>7</b>	234	77,6	2,17	1,404	0,395

8	186	69,9	2,255	1,074	0,255
9	234	62,8	1,829	1,202	0,358
10	192	74,6	2,14	1,233	0,313
11	176	68,4	2,294	1,274	0,324
12	186	76,7	3,067	2,679	0,822
13	168	69,6	3,244	2,797	0,825
14	168	70,3	2,045	1,129	0,27
15	176	67,1	2,951	2,6	0,754
16	176	76	2,014	1,133	0,284
17	166	68,3	3,184	2,448	0,719
18	171	70,1	3,183	2,571	0,774
19	137	57,5	1,87	0,93	0,221
20	197	79,8	2,085	1,345	0,3
21	160	66,2	2,302	1,239	0,295
22	156	74,6	3,128	2,673	0,82
23	170	64,2	3,482	2,494	0,701
24	170	68,7	3,176	2,618	0,697
25	155	64,2	3,104	2,411	0,621
26	167	66	2,919	2,48	0,658
27	149	68,8	3,206	2,395	0,605
28	144	68	3,046	2,342	0,569
29	139	65,9	3,158	2,306	0,588
30	154	62,9	3,137	2,389	0,645
31	141	68,2	3,043	2,316	0,589
32	149	68,2	3,012	2,397	0,608
33	132	68,5	3,059	2,224	0,536
34	115	57	1,923	0,784	0,177
35	148	57,4	3,18	2,429	0,572
36	146	57,7	3,288	2,308	0,582
37	127	57,2	1,826	0,834	0,193
38	146	63,1	2,864	2,31	0,628
39	135	52,4	2,004	0,846	0,178
40	123	50,4	1,198	0,791	0,191
41	120	51,9	0,502	0,349	0,081
42	104	53,1	3,109	1,928	0,408
43	104	51,7	1,772	0,643	0,142
44	76,2	46,4	1,545	0,52	0,114
45	0,54	0,54	0,314	0,085	0,047
46	0,74	0,77	0,454	0,111	0,054
47	0,59	0,76	0,61	0,138	0,053
48	0,86	0,63	0,418	0,108	0,043
49	2,83	2,86	0,143	0,054	0,043
50	0,23	0,16	0,047	0,046	0,047
51	0,23	0,16	0,052	0,048	0,042
52	0,61	0,77	0,499	0,137	0,053
53	18,8	11,4	0,887	0,18	0,059
54	0,58	0,75	0,471	0,128	0,05
55	0,47	0,57	0,331	0,086	0,047
56	0,25	0,17	0,043	0,042	0,043
57	0,26	0,18	0,041	0,041	0,04

<b>58</b>	0,53	0,23	0,033	0,043	0,039		
Таблица 3: Связывание клеток и скрининг методом ИФА против CD30L							
Идентификатор клона	Связывание клеток HuCD30L по данным проточной цитометрии (MFI)			Связывание по данным ИФА HuCD30L по данным ИФА (OD)			
<b>59</b>	9785,31			0,06			
<b>60</b>	1090,51			0,23			
<b>61</b>	361,75			1,42			
Таблица 4: Скрининг методом ИФА против CD30L и данные по блокированию CD30:CD30L							
Идентификатор клона	Связывание по данным ИФА (OD)			Нейтрализация CD30 по данным ИФА (% ингибирования)			
	суCD30L (разведение 1/50)	суCD30L (разведение 1/500)	суCD30L (разведение 1/5000)	huCD30L (неразведенный)	huCD30L (разведение 1/10)	huCD30L (разведение 1/100)	huCD30L (разведение 1/1000)
<b>1</b>	2,833	2,866	1,155	98%	98%	34%	0%
<b>2</b>	3,762	3,177	1,226	98%	98%	45%	1%
<b>3</b>	3,199	2,348	0,552	98%	95%	17%	3%
<b>4</b>	2,575	2,378	0,583	98%	96%	10%	0%
<b>5</b>	2,899	2,774	0,974	98%	98%	36%	7%
<b>6</b>	3,482	2,574	0,793	98%	98%	25%	0%
<b>7</b>	3,665	2,742	0,837	98%	98%	21%	0%
<b>8</b>	3,443	2,266	0,616	98%	98%	25%	0%
<b>9</b>	3,432	2,539	0,794	98%	98%	29%	0%
<b>10</b>	3,356	2,254	0,655	98%	98%	28%	0%
<b>11</b>	2,99	2,507	0,675	98%	97%	28%	0%
<b>12</b>	2,442	2,636	0,69	98%	97%	16%	0%
<b>13</b>	2,787	2,522	0,699	98%	97%	17%	3%
<b>14</b>	3,228	2,08	0,557	98%	97%	17%	0%
<b>15</b>	2,644	2,48	0,656	98%	97%	22%	7%
<b>16</b>	3,227	2,006	0,582	98%	97%	23%	6%
<b>17</b>	2,689	2,636	0,69	98%	97%	17%	0%
<b>18</b>	2,567	2,559	0,637	98%	96%	20%	4%
<b>19</b>	3,328	1,905	0,453	98%	96%	8%	0%
<b>20</b>	3,349	2,583	0,679	98%	98%	24%	6%
<b>21</b>	3,372	2,008	0,511	98%	96%	16%	1%
<b>22</b>	2,752	2,441	0,631	98%	96%	24%	10%
<b>23</b>	2,845	2,474	0,625	98%	96%	17%	3%
<b>24</b>	2,583	2,416	0,617	98%	96%	17%	6%
<b>25</b>	2,537	2,283	0,534	98%	95%	9%	0%
<b>26</b>	2,303	2,267	0,574	98%	95%	18%	5%
<b>27</b>	2,693	2,293	0,503	98%	94%	16%	4%
<b>28</b>	2,589	2,244	0,516	98%	96%	15%	2%
<b>29</b>	2,85	2,287	0,522	98%	92%	18%	8%
<b>30</b>	2,694	2,314	0,578	98%	96%	12%	0%
<b>31</b>	2,473	2,269	0,493	98%	88%	9%	1%

32	2,461	2,37	0,507	98%	89%	16%	1%
33	2,727	2,154	0,473	98%	91%	9%	4%
34	3,249	1,683	0,366	98%	93%	12%	2%
35	2,703	2,218	0,484	98%	92%	19%	5%
36	2,428	2,288	0,525	98%	94%	10%	0%
37	3,065	1,631	0,353	99%	86%	10%	4%
38	2,694	2,352	0,568	98%	92%	16%	5%
39	3,336	1,72	0,358	98%	93%	13%	1%
40	1,192	0,682	0,198	0%	0%	0%	0%
41	2,063	1,382	0,409	64%	52%	13%	18%
42	2,633	1,893	0,36	98%	76%	11%	6%
43	3,064	1,385	0,278	98%	76%	8%	0%
44	2,911	1,185	0,223	98%	66%	5%	0%
45	1,138	0,248	0,067	1%	0%	0%	0%
46	1,388	0,338	0,079	67%	57%	26%	5%
47	1,785	0,447	0,094	0%	0%	28%	0%
48	1,163	0,279	0,071	9%	5%	0%	0%
49	0,064	0,058	0,045	0%	0%	0%	2%
50	0,046	0,048	0,063	3%	4%	2%	0%
51	0,052	0,049	0,043	1%	0%	4%	1%
52	1,713	0,463	0,092	5%	0%	0%	0%
53	1,84	0,397	0,089	83%	7%	0%	3%
54	1,716	0,426	0,102	0%	22%	0%	0%
55	1,253	0,262	0,069	7%	3%	9%	14%
56	0,057	0,045	0,049	0%	0%	0%	0%
57	0,046	0,043	0,046	0%	0%	0%	1%
58	0,052	0,043	0,043	0%	0%	0%	0%

### Пример 2: Функциональная активность антител к CD30L

При взаимодействии с CD30L, экспрессированным на клеточной поверхности или в рекомбинантной растворимой форме, клетки CD30+ Карпас 299 (K299) (клетки, предоставленные доктором Абрахамом Карпас (Abraham Carpas) из Кембриджского университета) высвобождают IL-8 в супернатант. Интерлейкин 8 представляет собой хемокин, продуцируемый макрофагами и другими типами клеток, такими как эпителиальные клетки, и его функция заключается в активации воспалительного и/или иммунного ответа. Таким образом, связывание моноклонального антитела с CD30L таким образом, чтобы нейтрализовать взаимодействие CD30-CD30L, можно идентифицировать с помощью этого функционального анализа, детектируя ингибирование высвобождения IL-8. Двойной клеточный анализ высвобождения IL-8 разрабатывали с использованием клеток K299, экспрессирующих CD30 человека, и В16-huCD30L или НЕК-суCD30L. Клоны 1-2 эффективно снижали, ингибировали и/или предотвращали высвобождение IL-8. В этом анализе тестируемые препараты антитела к CD30L показали заметное улучшение (например, более низкую ИК<sub>50</sub>) по сравнению с контрольным тестируемым препаратом антитела к CD30L, референсом 1 (Ref1, содержащий тяжелую цепь из SEQ ID NO: 768 и легкую цепь из SEQ ID NO: 769), антителом, которое связывает CD30L и блокирует его взаимодействие с CD30. В Таблице 5 показаны результаты анализа.

Таблица 5: Высвобождение IL-8, двойной клеточный анализ

Клон	Ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе (клетки В16-huCD30L+клетки К299) ИК <sub>50</sub> (нМ)		Ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе (клетки НЕК293-суCD30L+клетки К299) ИК <sub>50</sub> (нМ)	
	IgG мыши	IgG1 человека	IgG мыши	IgG1 человека
Ref1		1,74		0,68
1	1,99	1,1	0,55	0,22
2	1,20	0,6	0,46	0,24

### Пример 3: Связывание антитела к CD30L с CD30L, экспрессируемым клетками

Связывание антитела к CD30L с мишенью CD30L определяли с помощью проточной цитометрии с использованием клеток В16, трансфицированных для экспрессии CD30L человека (по сравнению с нетрансфицированными В16), и с использованием клеток НЕК293, трансфицированных для экспрессии CD30L яванского макака (по сравнению с нетрансфицированными НЕК293). В общих чертах, клеточные линии отделяли с помощью неферментного реагента на основе ЭДТА, инкубировали на льду с возрастающими концентрациями антител к CD30L (от 0,002 нМ до 33,5 нМ) в буфере для проточной цитометрии и промывали для удаления несвязанных молекул. Связанные с клеточной поверхностью антитела детектировали с применением флуоресцентномеченого антитела к IgG человека или к IgG мыши в зависимости от части Fc антител. После инкубации с вторичным антителом клетки промывали, фиксировали в растворе параформальдегида и анализировали методом проточной цитометрии для детектирования связывания антител. Результаты этого анализа показаны в **Таблице 6**.

Клон	Связывание антител с клетками В16-huCD30L ЭК <sub>50</sub> (нМ)		Опосредуемое антителом блокирование связывания huCD30 с клетками В16-huCD30L ИК <sub>50</sub> (нМ)	
	IgG мыши	IgG1 человека	IgG мыши	IgG1 человека
Ref1		1,74		2,77
1	1,95	1,41	3,06	1,35
2	1,21	0,81	1,84	0,86

Для оценки активности раскрытых антител к CD30L в отношении ингибирования связывания между CD30 и CD30L разрабатывали анализ на основе проточной цитометрии с использованием клеток, экспрессирующих CD30L человека (В16-huCD30L), и клеток, экспрессирующих CD30L яванского макака (НЕК-суCD30L). В этом анализе связывание растворимого флуоресцентномеченого CD30-Fc с CD30 детектировали на поверхности клеток с помощью проточной цитометрии. Предварительная инкубация этих клеток с возрастающими концентрациями блокирующих антител к CD30L ингибировала связывание флуоресцентного CD30-Fc с клеточной поверхностью дозозависимым образом. Результаты этого анализа показаны в **Таблице 6**. В обоих анализах (связывания и блокирования) тестируемые препараты антитела к CD30L показывают улучшения (например, более низкие значения ЭК<sub>50</sub> и более низкие значения ИК<sub>50</sub>) по сравнению с контрольным тестируемым

препаратом антитела к CD30L, референсом 1 (Ref1, содержащий тяжелую цепь из SEQ ID NO: 768 и легкую цепь из SEQ ID NO: 769), антителом, которое связывает CD30L и блокирует его взаимодействие с CD30.

#### **Пример 4: Связывание антитела к CD30L с первичными клетками человека**

Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) выделяли из свежесобранной цельной крови пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (ЯК) с помощью обычного центрифугирования в градиенте плотности. Чтобы индуцировать экспрессию CD30L на первичных лимфоцитах, выделенные клетки стимулировали в течение ночи форбол-12-миристат-13-ацетатом (PMA) и иономицином. На следующий день стимулированные клетки вместе с нестимулированными клетками, сохраненными в качестве контроля, собирали, промывали и инкубировали на льду с возрастающими концентрациями флуоресцентномеченых антител к CD30L или изотипического контроля (от 0,001 нМ до 60 нМ). После промывки для удаления несвязанных антител клетки фиксировали в растворе параформальдегида и анализировали методом проточной цитометрии для количественной оценки связывания антитела на клеточной поверхности.

Типичные результаты этого анализа показаны в **Таблице 7**.

Таблица 7: Связывание с первичными лимфоцитами от пациентов с ЯК и БК, стимулированными PMA/иономицином.				
Клон антитела	Пациент 1 (БК, № 04-021) ЭК <sub>50</sub> (нМ) связывания	Пациент 2 (ЯК, №03-041) ЭК <sub>50</sub> (нМ) связывания	Пациент 3 (ЯК, № 02-180) ЭК <sub>50</sub> (нМ) связывания	Пациент 4 (БК, №01-051) ЭК <sub>50</sub> (нМ) связывания
Ref1 (HC из SEQ ID NO: 768 и LC из SEQ ID NO: 769)	3,63	3,12	3,07	2,82
1	7,45	5,43	5,57	4,53
2	2,40	1,55	1,71	1,72

#### **Пример 5: Создание и идентификация дополнительных антител к CD30L**

Для идентификации дополнительных последовательностей антител, включая дополнительные последовательности CDR, которые могут специфично связываться с CD30L, блокировать взаимодействие CD30-CD30L и блокировать CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30, независимо выполняли несколько раундов для дополнительных антител. Для создания антител использовали три различные и независимо сконструированные и гуманизированные линии мышей (№1, №2 или №3). Две из линий мышей (№2 или №3) конструировали для обеспечения максимального разнообразия антител. Всем мышам инокулировали клетки, экспрессирующие CD30L человека (линия клеток В16, трансфицированных для экспрессии CD30L человека), ДНК, кодирующую CD30L человека, и рекомбинантный белок CD30L человека. В определенные моменты времени после начала иммунизации сыворотку крови мышей подвергали скринингу на предмет реактивности в отношении CD30L человека, CD30L яванского макака и CD30L

мышь. В-клетки от мышей с высокими титрами вносили в инструмент BEACON для скрининга отдельных В-клеток. Скрининг BEACON был направлен на идентификацию CD30L-блокирующих антител, которые проявляли перекрестную реактивность в отношении белка человека и яванского макака и связывание с мишенью на клетке.

В-клетки из скрининга BEACON переносили в многолуночные планшеты для секвенирования VH и VL и продуцирования рекомбинантных антител. Очищенные рекомбинантные антитела тестировали на связывание с рекомбинантным CD30L человека, CD30L яванского макака и CD30L мыши и с клетками, экспрессирующими CD30L человека и яванского макака (Таблица 8). Кроме того, тестировали способность каждого антитела блокировать связывание CD30L с CD30. В общих чертах, отдельные биосенсоры против белка человека загружали очищенным IgG (нормированным до 10 мкг/мл) и измеряли исходный уровень для каждого биосенсора. Биосенсоры насыщали биотином и поликлональным huIgG и измеряли исходный уровень. Затем обеспечивали связывание загруженных биосенсоров с CD30L и измеряли скорость ассоциации для оценки связывания. Биосенсоры перемещали в лунки с буфером для измерения скорости диссоциации. Биосенсоры повторно загружали CD30L и переносили в лунки с CD30. Ассоциация CD30 приводит к росту относительных единиц по сравнению с фоном (0,15) и указывает на неблокирующий клон антитела.

Таблица 8. Очищенные рекомбинантные антитела связывают CD30L и конкурируют с CD30

Идентификатор клона	Линия мышей	rhCD 30L (+) ИФА	rcyC D30L (+) ИФА	rmCD 30L (+) ИФА	hCD30L B16 (+), проточная цитометрия	Исходный (-), проточная цитометрия	Блокирование rhCD30L: rhCD30
62	#1	0,555	0,332	0,047	4826784	11596	0,0557
86	#1	1,435	0,748	0,045	4493586	11572	0,0631
87	#1	0,051	0,057	0,045	10958	10992	Связывание отсутствует
88	#1	0,283	0,109	0,045	1052602	10999	0,0547
89	#1	0,449	0,146	0,058	1984901	11095	0,0532
90	#1	1,641	0,798	0,046	5997151	11468	0,068
63	#1	1,871	0,724	0,046	6070933	11113	0,0592
91	#1	0,268	0,104	0,044	1051940	10786	0,0547
92	#1	0,251	0,057	0,045	47034	10869	0,0642
93	#1	0,144	0,066	0,045	234134	11002	Связывание отсутствует
94	#1	0,982	0,245	0,059	4535943	11254	0,0551
95	#1	0,866	0,262	0,045	1503954	11012	0,053
96	#1	0,048	0,057	0,046	12183	11785	Связывание отсутствует
97	#1	0,05	0,055	0,055	13077	11219	Связывание отсутствует
64	#1	2,041	0,951	0,049	5667300	11683	0,0633

98	#1	0,049	0,056	0,048	35192	11365	Связывание отсутствует
99	#1	0,048	0,055	0,049	11119	11472	Связывание отсутствует
65	#1	1,966	1,378	0,047	6913949	11367	0,0522
100	#1	0,049	0,055	0,048	10750	11549	Связывание отсутствует
66	#1	2,047	0,056	0,045	19034	11297	0,2575
101	#1	0,052	0,055	0,046	10757	11622	Связывание отсутствует
67	#1	2,352	0,089	0,046	197523	11267	0,2053
68	#2 или #3	1,707	0,867	0,044	5578433	10925	0,055
102	#2 или #3	0,412	0,231	0,045	2417049	11384	0,0697
69	#2 или #3	0,353	0,138	0,047	4929180	11328	0,2273
103	#2 или #3	0,05	0,058	0,049	11442	10952	Связывание отсутствует
70	#2 или #3	1,514	0,709	0,046	6946359	12003	0,0687
104	#2 или #3	0,238	0,065	0,047	774533	11524	0,0394
71	#2 или #3	1,733	0,855	0,046	5382299	11676	0,0529
72	#2 или #3	0,813	0,262	0,046	5242171	11521	0,0696
73	#2 или #3	0,634	0,169	0,045	4377595	11469	0,0646
74	#2 или #3	1,561	0,634	0,047	6843276	12458	0,0807
105	#2 или #3	0,048	0,058	0,048	10970	11632	Связывание отсутствует
106	#2 или #3	0,051	0,056	0,046	11924	11608	Связывание отсутствует
107	#2 или #3	0,049	0,057	0,05	10499	11162	Связывание отсутствует
108	#2 или #3	0,048	0,081	0,051	13882	15347	Связывание отсутствует
75	#2 или #3	1,177	0,349	0,044	5907158	11251	0,0739
76	#1	1,665	0,494	0,045	5656499	11271	0,0684
77	#1	1,74	0,96	0,05	5186725	11680	0,0926
78	#1	1,545	0,972	0,049	6565681	11228	0,0959
79	#1	1,464	0,538	0,05	6388847	11415	0,0718
109	#1	1,762	0,703	0,055	6506456	10919	0,0749
80	#1	0,941	0,475	0,048	8301813	12058	0,0635
110	#1	1,952	0,999	0,051	6507107	11209	0,1115
81	#1	1,596	1,412	0,052	7156876	11429	0,2136

82	#1	1,408	0,982	0,048	8422953	11194	0,071
83	#1	1,855	1,214	0,049	6828103	11641	0,0855
84	#1	1,643	0,732	0,052	6810066	12542	0,0638
85	#1	1,03	0,283	0,067	5284859	12331	0,08

Подгруппу клонов антител (клоны 62-85) с надежным связыванием с CD30L и CD30-блокирующей активностью отбирали для более крупномасштабного продуцирования на основе данных по связыванию и блокированию, а также соображений о последовательностях VH и VL. Аффинность в отношении CD30L человека определяли с использованием прибора Catterra (**Таблица 9**). Активность клонов по блокированию рекомбинантного белка также оценивали в формате ИФА, в котором CD30L добавляли в планшет с последующим внесением CD30 и измерением зависимости ответа от дозы клонов антител. ИК<sub>50</sub> клонов, определенная в таком анализе ИФА, показана в **Таблице 9**. Клоны также тестировали в функциональном анализе. В общих чертах, при взаимодействии с CD30L, экспрессированным на клеточной поверхности или в рекомбинантной растворимой форме, клетки CD30+ Karpas 299 (K299) высвобождают IL-8 в супернатант. Интерлейкин 8 представляет собой хемокин, продуцируемый макрофагами и другими типами клеток, такими как эпителиальные клетки, и его функция заключается в активации воспалительного и/или иммунного ответа. Таким образом, связывание моноклонального антитела с CD30L таким образом, чтобы нейтрализовать взаимодействие CD30-CD30L, можно идентифицировать с помощью этого функционального анализа, детектируя ингибирование высвобождения IL-8. Двойной клеточный анализ высвобождения IL-8 разрабатывали с использованием клеток K299, эндогенно экспрессирующих CD30 человека, и V16-huCD30L («двойной клеточный анализ»). Способность каждого тестируемого клона ингибировать или блокировать CD30-опосредуемую передачу сигналов CD30 показана в **Таблице 9**, где «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, и «-» указывает на отсутствие ингибирования высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, несмотря на ингибирование или блокирование связывания рекомбинантного CD30-CD30L. **ФИГ. 1А-1Е** показывает зависимость ответа от дозы антител к CD30L в двойном клеточном анализе высвобождения IL-8, анализе методом проточной цитометрии huCD30L V16 и ИФА связывания/блокирования, которые легли в основу **Таблицы 9**.

Таблица 9. Характеристика отобранных антител к CD30L

Идентификатор клона	KD (Carterra)	ИФА блокирования рекомбинантного белка (ИК <sub>50</sub> , нМ)	Двойной клеточный анализ
62	$8,77 \times 10^{-9}$	5,936	-
63	$1,85 \times 10^{-9}$	3,178	+
64	$1,57 \times 10^{-9}$	3,174	+
65	$1,52 \times 10^{-9}$	3,66	+
66	$4,23 \times 10^{-10}$	12,25	-

67	$1,15 \times 10^{-9}$	12,02	-
68	$1,59 \times 10^{-8}$	3,658	-
69	$4,83 \times 10^{-9}$	3,195	Н/П
70	$2,83 \times 10^{-10}$	4,192	-
71	$2,07 \times 10^{-8}$	3,576	-
72	$4,72 \times 10^{-9}$	4,045	-
73	$7,41 \times 10^{-9}$	4,791	-
74	$3,58 \times 10^{-10}$	3,712	-
75	$3,19 \times 10^{-9}$	3,394	-
76	$5,57 \times 10^{-10}$	1,669	-
77	$4,16 \times 10^{-10}$	2,716	-
78	$3,13 \times 10^{-10}$	11,76	-
79	$8,57 \times 10^{-10}$	2,023	Н/П
80	$3,54 \times 10^{-9}$	2,739	++
81	$1,37 \times 10^{-7}$	2,763	Н/П
82	$5,59 \times 10^{-10}$	3,508	+
83	$1,94 \times 10^{-10}$	3,742	-
84	$3,23 \times 10^{-10}$	4,604	-
85	$1,22 \times 10^{-8}$	6,375	-

Принимая во внимание все приведенные выше Примеры (Примеры 1-5), иммунизировали по меньшей мере три различные линии гуманизированных мышей, в разные моменты времени проводили несколько независимых раундов для антител, и создали и протестировали по меньшей мере 110 антител. Из 110 протестированных клонов антител к CD30L подавляющее большинство из 110 клонов связывались с CD30L и подавляющее большинство из 110 клонов блокировали связывание рекомбинантного белка CD30-CD30L (см. **Таблицы 2-9**). Из 110 клонов семь клонов (клоны 1, 2, 63-65, 80 и 82) блокировали или ингибировали CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30, например, CD30L-опосредуемое высвобождение IL-8 (см. **Таблицы 5, 6 и 9**).

**Пример 6: Структурные детерминанты связывания с CD30L и блокирования/ингибирования CD30L-опосредуемой передачи сигналов CD30**

Как показано выше, создавали 110 клонов в ходе нескольких раундов создания антител с использованием по меньшей мере трех различных линий мышей, при этом подавляющее большинство из них демонстрировало надежное связывание с рекомбинантным CD30L и CD30L клеточной поверхности и блокирование/ингибирование связывания рекомбинантного CD30-CD30L. Несмотря на такое большое число клонов из разных раундов и фон, 7 антител к CD30L (клоны 1, 2, 63-65, 80 и 82) блокировали/ингибировали как взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировали/ингибировали CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе. Таким образом, определяли структурные (включая первичную структуру, например, аминокислотную последовательность) признаки 7 клонов, которые придают им способность к связыванию и функциональному блокированию. Клоны

секвенировали и последовательности CDR из 7 клонов идентифицировали в соответствии со схемой нумерации Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT и Aho. Каждый из 6 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) выравнивали для определения последовательности и признаков последовательности, общих для всех из них, которые могут быть детерминантами их общей способности как блокировать/ингибировать взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировать/ингибировать CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе. Как показано в **Таблицах 10-16**, несмотря на то, что они получены от разных мышей и в разных раундах создания антител, соответствующие последовательности CDR 7 клонов хорошо выравнивались с идентичными остатками в определенных положениях и консервативными вариациями в других, это свидетельствует о том, что эти консервативные признаки последовательности придают их общую способность как блокировать/ингибировать взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировать/ингибировать CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе.

Соответственно, консенсусные последовательности для каждого из 6 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3) установили на основе клонов, как показано в **Таблицах 10-16**, чтобы установить общие признаки последовательностей, которые могут быть детерминантами их общей способности как блокировать/ингибировать взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировать/ингибировать CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе. В каждой из **Таблиц 10-16** последовательность консенсуса\_1 показывает общие признаки последовательности клонов 1, 2 и 80, которые полностью блокировали как взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе; последовательность консенсуса\_2 показывает общие признаки последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82, которые как блокируют/ингибируют взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокируют/ингибируют CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе.

**Таблица 10 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по Kabat (где это применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ. 1)**

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на	GYYS (SEQ	YI FYSGYTKYN	DR W D F DY (SEQ	RASQGI RNNLG (SEQ ID	AESS LQS (SEQ	LQDF NYPY T (SEQ	++

уровне генов зародышевой линии)	ID NO: 107)	PSLKS (SEQ ID NO: 147)	ID NO: 187)	NO: 307)	ID NO: 347)	ID NO: 387)	
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	GIS WRSNIGYA DSVKG (SEQ ID NO: 157)	DKGIGFN WNYEGFDY (SEQ ID NO: 197)	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 317)	AASSLQS (SEQ ID NO: 357)	QQYV TYPLT (SEQ ID NO: 397)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	SIG I GGDYYPG SVKG (SEQ ID NO: 520)	GEWDL L WY FMDV (SEQ ID NO: 545)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO: 570)	AASSLQS (SEQ ID NO: 595)	QQAN SFPLT (SEQ ID NO: 620)	++
63	SYS MN (SEQ ID NO: 467)	YIS SSSSTIYDAD SVKG (SEQ ID NO: 492)	EAYPGY YYN YMDV (SEQ ID NO: 530)	RASQSI SSRLA (SEQ ID NO: 555)	KASNL ES (SEQ ID NO: 580)	QQYN SYSRT (SEQ ID NO: 605)	+
64	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	AIS GFGGSTYYA DSVKG (SEQ ID NO: 497)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 535)	RASQSI SSYLN (SEQ ID NO: 560)	AVSSLQS (SEQ ID NO: 585)	QQSY STPYT (SEQ ID NO: 610)	+
65	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	AIS GYGGSTYYA ASVKG (SEQ ID NO: 515)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 540)	RASQSI NSYLN (SEQ ID NO: 565)	SASSLQS (SEQ ID NO: 590)	QQSY STPYT (SEQ ID NO: 615)	+
82	NAWMS (SEQ ID NO: 487)	RIKSKTYGGT TDYAAPVKG (SEQ ID NO: 525)	DPWNYV NYNY FMDV (SEQ ID NO: 550)	RASQDI RNYLA (SEQ ID NO: 575)	AASTLQS (SEQ ID NO: 600)	QNYF SVPLT (SEQ ID NO: 625)	+
Консенсус_1 на основе Kabat	X1-Y-X2-X3-X4, где X1 представл	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12, где X1 представляет собой Y, G или S; X2 представляет	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 предств	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 предств	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 предств	

	<p>яет собой G, D или S; X2 представляет собой Y, A или D; X3 представляет собой W или I; X4 представляет собой Y, R или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N или D; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G или Y; X9 представляет собой N, A или P; и X10 представляет собой P, D или G; X11 представляет собой L или V; и X12 представляет собой S или G (SEQ ID NO: 712)</p>	<p>собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W или I; X4 представляет собой Y, R или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N или D; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G или Y; X9 представляет собой N, A или P; и X10 представляет собой P, D или G; X11 представляет собой L или V; и X12 представляет собой S или G (SEQ ID NO: 724)</p>	<p>представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или</p>	<p>или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)</p>	<p>(SEQ ID NO: 752)</p>	<p>L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)</p>	
--	--	---	---	---	-------------------------	---	--

			отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)				
Консенсус_2 на основе Kabat	X1-X2-X3-X4-X5, где X1 представляет собой G, D, N или S; X2 представляет собой Y, A, S, W или D; X4 представляет собой W или M; и	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15, где X1 представляет собой Y, G, S, A или R; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W, I, S, G или T; X4 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой Y, N, D, T или S; X8 представляет собой T или I; X9 представляет собой K, G, Y или D; X10 представляет собой Y или D; X11 представляет	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7	

	X5 пред ставл яет собо й N, T, S или H (SEQ ID NO: 713)	собой N, A или P; и X12 представляет собой P, D, G или A; X13 представляет собой S или P; X14 представляет собой L или V; и X15 представляет собой S или G (SEQ ID NO: 725)	F, L, P, H, V или отсутству ет; X7 представл яет собой N, L, G, D или отсутству ет; X8 представл яет собой W или Y; X9 представл яет собой N, Y или отсутству ет; X10 представл яет собой Y, A или отсутству ет; X11 представл яет собой D, E, N или отсутству ет; X12 представл яет собой G или отсутству ет; X13 представл яет собой F или Y; X14 представл яет собой M или отсутству ет; и X15 представл яет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)			предст авляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	
--	---	---	--	--	--	---	--

Таблица 11 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по Chothia (где это применимо, в последовательности CDR

был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GGSIGY (SEQ ID NO: 105)	FYSGY (SEQ ID NO: 145)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 185)	RASQGI RNNLG (SEQ ID NO: 305)	AESSL QS (SEQ ID NO: 345)	LQDFN YPYT (SEQ ID NO: 385)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GFNFDDY (SEQ ID NO: 115)	S WRSGN (SEQ ID NO: 155)	DKGIGFN WNYEGF DY (SEQ ID NO: 195)	RASQGI SNHLA (SEQ ID NO: 315)	AASSL QS (SEQ ID NO: 355)	QQYVT YPLT (SEQ ID NO: 395)	++
80	GFTFS SY (SEQ ID NO: 480)	G I GGD (SEQ ID NO: 518)	GEWDL WY FMDV (SEQ ID NO: 543)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 568)	AASSL QS (SEQ ID NO: 593)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 618)	++
63	GFMFS SY (SEQ ID NO: 465)	S SSSST (SEQ ID NO: 490)	EAYPGYY YN YMDV (SEQ ID NO: 528)	RASQSI SRLA (SEQ ID NO: 553)	KASN LES (SEQ ID NO: 578)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 603)	+
64	GFTFS NY (SEQ ID NO: 470)	S GFGGS (SEQ ID NO: 495)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 533)	RASQSI SYLN (SEQ ID NO: 558)	AVSSL QS (SEQ ID NO: 583)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 608)	+
65	GFTFS NY (SEQ ID NO: 475)	S GYGGS (SEQ ID NO: 513)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 538)	RASQSI NSYLN (SEQ ID NO: 563)	SASSL QS (SEQ ID NO: 588)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 613)	+
82	GITFS NA (SEQ ID NO: 485)	KSKT YGGT (SEQ ID NO: 523)	DPWNYVN YNY FMDV (SEQ ID NO: 548)	RASQDI RNYLA (SEQ ID NO: 573)	AASTL QS (SEQ ID NO: 598)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 623)	+

Консенсу с_1 на основе Chothia	G-X1- X2-X3- X4-X5- Y, где X1 предст авляет собой G или F; X2 предст авляет собой S, N или T; X3 предст авляет собой I или F; X4 предст авляет собой S или D; и X5 предст авляет собой G, D или S (SEQ ID NO: 714)	X1- X2-X3- X4-G- X5, где X1 предст авляет собой S, G или отсутст вует; X2 предст авляет собой F, W или I; X3 предст авляет собой Y, R или отсутст вует; X4 предст авляет собой S или G; и X5 предст авляет собой Y, N или D (SEQ ID NO: 726)	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-W-X8- X9-X10- X11-F-X12- D-X13, где X1 представля ет собой D или отсутствует ; X2 представля ет собой R, K или G; X3 представля ет собой G, E или отсутствует ; X4 представля ет собой I, W или отсутствует ; X5 представля ет собой G, D или отсутствует ; X6 представля ет собой F, L или отсутствует ; X7 представля ет собой N, L или отсутствует ; X8 представля ет собой N, Y или отсутствует ; X9 представля ет собой Y или отсутствует ; X10 представля	R-A-S-Q- G-I-X1- X2-X3-L- X4, где X1 представ ляет собой R или S; X2 представ ляет собой N или S; X3 представ ляет собой N, H или W; и X4 представ ляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)	A-X1- S-S-L- Q-S, где X1 предст авляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- P-X6-T, где X1 предста вляет собой L или Q; X2 предста вляет собой D, Y или A; X3 предста вляет собой F, V или N; X4 предста вляет собой N, T или S; X5 предста вляет собой Y или F; X6 предста вляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)
---	---	---	---	---	---	---

			ет собой D, E или отсутствует ; X11 представляет собой G или отсутствует ; X12 представляет собой M или отсутствует ; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)				
Консенсус_2 на основе Chothia	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой G, F или I; X2 представляет собой S, N, T или M; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D, S или N; и X6 предст	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W, G, S, I или T; X3 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X4 представляет собой S или G; X5 представляет собой Y, F, T или V;	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует ; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует ; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует ; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует ; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует ; X6 представля	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V;	

	авляет собой Y или A (SEQ ID NO: 715)	собой G или S; и X6 предст авляет собой Y, N, D, T или S (SEQ ID NO: 727)	ет собой F, L, P, H, V или отсутствует ; X7 представля ет собой N, L, G, D или отсутствует ; X8 представля ет собой W или Y; X9 представля ет собой N, Y или отсутствует ; X10 представля ет собой Y, A или отсутствует ; X11 представля ет собой D, E, N или отсутствует ; X12 представля ет собой G или отсутствует ; X13 представля ет собой F или Y; X14 представля ет собой M или отсутствует ; и X15 представля ет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)			X6 предста вляет собой P или S; X7 предста вляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	
--	---------------------------------------	---	---	--	--	---	--

Таблица 12 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по AbM (где это применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на

ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GGISIG YYWS (SEQ ID NO: 106)	YI FYSGYT K (SEQ ID NO: 146)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 186)	RASQGI RNNLG (SEQ ID NO: 306)	AESSL QS (SEQ ID NO: 346)	LQDF NYPY T (SEQ ID NO: 386)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GFNFD DYAMH (SEQ ID NO: 116)	GI S WRSGNI G (SEQ ID NO: 156)	DKGIGFN WNYEGF DY (SEQ ID NO: 196)	RASQGI SNHLA (SEQ ID NO: 316)	AASS LQS (SEQ ID NO: 356)	QQYV TYPLT (SEQ ID NO: 396)	++
80	GFTFSS YDMH (SEQ ID NO: 481)	SI G I GGDTY (SEQ ID NO: 519)	GEWDL WY FMDV (SEQ ID NO: 544)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 569)	AASS LQS (SEQ ID NO: 594)	QQAN SFPLT (SEQ ID NO: 619)	++
63	GFMFSS YSMN (SEQ ID NO: 466)	YI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 491)	EAYPGYY YN YMDV (SEQ ID NO: 529)	RASQSI SSRLA (SEQ ID NO: 554)	KASN LES (SEQ ID NO: 579)	QQYN SYSRT (SEQ ID NO: 604)	+
64	GFTFSN YAMT (SEQ ID NO: 471)	AI S GFGGST Y (SEQ ID NO: 496)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 534)	RASQSI SSYLN (SEQ ID NO: 559)	AVSS LQS (SEQ ID NO: 584)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 609)	+
65	GFTFSN YAMT (SEQ ID NO: 476)	AI S GYGGST Y (SEQ ID NO: 514)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 539)	RASQSI NSYLN (SEQ ID NO: 564)	SASSL QS (SEQ ID NO: 589)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 614)	+
82	GITFSN AWMS (SEQ ID NO: 486)	RIKSKT YGGTTD (SEQ ID NO: 524)	DPWNYV NINY FMDV (SEQ ID NO: 549)	RASQDI RNYLA (SEQ ID NO: 574)	AAST LQS (SEQ ID NO: 599)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 624)	+

<p>Консенсус_1 на основе AbM</p>	<p>G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8, где X1 представляет собой G или F; X2 представляет собой S, N или T; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D или S; X6 представляет собой Y, A или D; X7 представляет собой W или M; и X8 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 716)</p>	<p>X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8, где X1 представляет собой Y, G или S; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W или I; X4 представляет собой Y, R или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N или D; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G или Y (SEQ ID NO: 728)</p>	<p>X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10</p>	<p>R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)</p>	<p>A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)</p>	<p>X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)</p>
----------------------------------	--	---	--	--	---	--

			представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)			
Консенсус_2 на основе AbM	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, где X1 представляет собой G, F или I; X2 представляет собой S, N, T или M; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D, S или N; X6 представ	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, где X1 представляет собой Y, G, S, A или R; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W, I, S, G или T; X4 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X5 представляет собой G	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой

<p>ляет собой Y или A; X7 представляет собой Y, A, D, S или W; X8 представляет собой W или M; и X9 представляет собой S, H, N или T (SEQ ID NO: 717)</p>	<p>или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой Y, N, D, T или S; X8 представляет собой T или I; X9 представляет собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 729)</p>	<p>G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; X14 представляет собой M или отсутствует; и X15 представляет собой Y или V</p>	<p>(SEQ ID NO: 745)</p>	<p>Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)</p>
--	--	---	-------------------------	---

			(SEQ ID NO: 737)				
--	--	--	---------------------	--	--	--	--

Таблица 13 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по Contact (где это применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	SGYY WS (SEQ ID NO: 108)	WIGYI FYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	ARDR W D F D (SEQ ID NO: 188)	RNNL GWY (SEQ ID NO: 308)	LLIYA ESSLQ (SEQ ID NO: 348)	LQDF NYPY (SEQ ID NO: 388)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	DDYA MH (SEQ ID NO: 118)	WVSGI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	AKDKGIGF NWNIEGF D (SEQ ID NO: 198)	SNHL AWF (SEQ ID NO: 318)	SLIYA ASSLQ (SEQ ID NO: 358)	QQYV TYPL (SEQ ID NO: 398)	++
80	SSYD MH (SEQ ID NO: 483)	WVSSI G I GGDTY (SEQ ID NO: 521)	AR GEWDLW Y FMD (SEQ ID NO: 546)	SSWL AWY (SEQ ID NO: 571)	LLIYA ASSLQ (SEQ ID NO: 596)	QQAN SFPL (SEQ ID NO: 621)	++
63	SSYS MN (SEQ ID NO: 468)	WVSYI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	TR EAYPGYY YN YMD (SEQ ID NO: 531)	SSRL AWY (SEQ ID NO: 556)	LLIYK ASNLE (SEQ ID NO: 581)	QQYN SYSR (SEQ ID NO: 606)	+

64	SNYAMT (SEQ ID NO: 473)	WVSAIS GFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 536)	SSYL NWY (SEQ ID NO: 561)	LLIYA VSSLQ (SEQ ID NO: 586)	QQSY STPY (SEQ ID NO: 611)	+
65	SNYAMT (SEQ ID NO: 478)	WVSAIS GYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 541)	NSYL NWY (SEQ ID NO: 566)	LLIYS ASSLQ (SEQ ID NO: 591)	QQSY STPY (SEQ ID NO: 616)	+
82	SNAWMS (SEQ ID NO: 488)	WVGRIKSK TYGGTTD (SEQ ID NO: 526)	TTDPWNY VNYNY FMD (SEQ ID NO: 551)	RNYL AWY (SEQ ID NO: 576)	LLVYA ASTLQ (SEQ ID NO: 601)	QNYF SVPL (SEQ ID NO: 626)	+
Консенсус_1 на основе Contact	X1-X2-Y-X3-X4-X5, где X1 представляет собой S или D; X2 представляет собой G, D или S; X3 представляет собой Y, A или D; X4 представляет собой W или M; и X5 представляет собой S или H	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G или S; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W или I; X6 представляет собой Y, R или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой Y, N или D; X9 представляет	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D, где X1 представляет собой K или R; X2 представляет собой D или отсутствует; X3 представляет собой R, K или G; X4 представляет собой G, E или отсутствует; X5 представляет собой I, W или отсутствует; X6 представляет собой G, D или отсутствует; X7 представляет	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой W; X4 представляет собой G или A; и X5 представляет собой Y или F (SEQ	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q, где X1 представляет собой L или S; и X2 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 754)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или	

	(SEQ ID NO: 718)	т собой Т или I; X10 представляе т собой K, G или Y (SEQ ID NO: 730)	т собой F, L или отсутствует; X8 представляе т собой N, L или отсутствует; X9 представляе т собой N, Y или отсутствует; X10 представляе т собой Y или отсутствует; X11 представляе т собой D, E или отсутствует; X12 представляе т собой G или отсутствует; и X13 представляе т собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 738)	ID NO: 746)		F; X6 предст авляет собой Y или L (SEQ ID NO: 762)	
Консенс ус_2 на основе Contact	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 предст авляет собой S или D; X2 предст авляет собой G, D, N или	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, где X1 представляе т собой I или V; X2 представляе т собой G или S; X3 представляе т собой Y, G, S, A или R; X4 представляе т собой S, G	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D, где X1 представляе т собой A или T; X2 представляе т собой K, R или T; X3 представляе т собой D или	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, где X1 предст авляет собой R, S или N; X2 предст авляет собой N или S; X3	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5-L-X6, где X1 предст авляет собой L или S; X2 предст авляет собой I или V; X3 предст авляет	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 предст авляет собой L или Q; X2 предст авляет собой D, Y,	

<p>S; X3 предст авляет собой Y или A; X4 предст авляет собой Y, A, S, W или D; X5 предст авляет собой W или M; и X6 предст авляет собой N, T, S или H (SEQ ID NO: 719)</p>	<p>или отсутствует; X5 представляе т собой F, W, I, S, G или T; X6 представляе т собой Y, R, S, F или отсутствует; X7 представляе т собой G или S; X8 представляе т собой G или S; X9 представляе т собой Y, N, D, T или S; X10 представляе т собой T или I; X10 представляе т собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 731)</p>	<p>отсутствует; X4 представляе т собой R, K, G, P или отсутствует; X5 представляе т собой G, E, W или отсутствует; X6 представляе т собой I, W, A, N или отсутствует; X7 представляе т собой G, D, Y или отсутствует; X8 представляе т собой F, L, P, H, V или отсутствует; X9 представляе т собой N, L, G, D или отсутствует; X10 представляе т собой W или Y; X11 представляе т собой N, Y или отсутствует; X12 представляе т собой Y, A или отсутствует; X13 представляе т собой D, E, N или отсутствует; X14 представляе т собой G</p>	<p>предст авляет собой N, H, W, R или Y; X4 предст авляет собой G, A или N; и X5 предст авляет собой Y или F (SEQ ID NO: 747)</p>	<p>вляе т собой A, K или S; X4 предста вляет собой A, E или V; X5 предста вляет собой S, N или T; и X6 предста вляет собой Q или E (SEQ ID NO: 755)</p>	<p>A или S; X3 предст авляет собой F, V, N или Y; X4 предст авляет собой N, T или S; X5 предст авляет собой Y, F, T или V; X6 предст авляет собой P или S; X7 предст авляет собой Y, L или R (SEQ ID NO: 763)</p>
--	---	--	---	---	---

			или отсутствует; X15 представляет собой F или Y; и X16 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 739)				
--	--	--	--	--	--	--	--

Таблица 14 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по IMGT (где это применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GGGIS GYY (SEQ ID NO: 109)	I FYSGY (SEQ ID NO: 149)	ARDR W D F DY (SEQ ID NO: 189)	QGIRN N (SEQ ID NO: 309)	AE (SEQ ID NO: 349)	LQDFN YPYT (SEQ ID NO: 389)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GFNF DDYA (SEQ ID NO: 119)	I S WRSGN I (SEQ ID NO: 159)	AKDKGIGF NWNIEGF DY (SEQ ID NO: 199)	QGISN H (SEQ ID NO: 319)	AA (SEQ ID NO: 359)	QQYV TYPLT (SEQ ID NO: 399)	++
80	GFTFS SYD (SEQ ID NO: 484)	I G I GGDT (SEQ ID NO: 522)	AR GEWLLWY FMDV (SEQ ID NO: 547)	QGISS W (SEQ ID NO: 572)	AA (SEQ ID NO: 597)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 622)	++
63	GFMF SSYS (SEQ ID NO: 469)	I S SSSSTI (SEQ ID NO: 494)	TR EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 532)	QSISS R (SEQ ID NO: 557)	KA (SEQ ID NO: 582)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 607)	+

64	GFTFS NYA (SEQ ID NO: 474)	I S GFGGS T (SEQ ID NO: 499)	AKD HDYYA F DY (SEQ ID NO: 537)	QSISS Y (SEQ ID NO: 562)	AV (SEQ ID NO: 587)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 612)	+
65	GFTFS NYA (SEQ ID NO: 479)	I S GYGGS T (SEQ ID NO: 517)	AKD HDYYA F DY (SEQ ID NO: 542)	QSINS Y (SEQ ID NO: 567)	SA (SEQ ID NO: 592)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 617)	+
82	GITFS NAW (SEQ ID NO: 489)	IKSKTY GGTT (SEQ ID NO: 527)	TTDPWNYV NYNY FMDV (SEQ ID NO: 552)	QDIRN Y (SEQ ID NO: 577)	AA (SEQ ID NO: 602)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 627)	+
Консенсу с_1 на основе IMGT	G-X1- X2-X3- X4-X5- Y-X6, где X1 предст авляет собой G или F; X2 предст авляет собой S, N или T; X3 предст авляет собой I или F; X4 предст авляет собой S или D; X5 предст авляет собой G, D или S; и X6 предст авляет собой Y, A или D	I-X1- X2-X3- X4-G- X5-X6, где X1 предста вляет собой S, G или отсутств ует; X2 предста вляет собой F, W или I; X3 предста вляет собой Y, R или отсутств ует; X4 предста вляет собой G или S; X5 предста вляет собой Y, N или D; и X6 предста вляет собой T	A-X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-X8-W- X9-X10-X11- X12-F-X13- D-X14, где X1 представляет собой K или R; X2 представляет собой D или отсутствует; X3 представляет собой R, K или G; X4 представляет собой G, E или отсутствует; X5 представляет собой I, W или отсутствует; X6 представляет собой G, D или отсутствует; X7 представляет собой F, L или отсутствует; X8	Q-G-I- X1-X2- X3, где X1 предст авляет собой R или S; X2 предст авляет собой N или S; и X3 предст авляет собой N, H или W (SEQ ID NO: 748)	A-X1, где X1 предст авляет собой A или E (SEQ ID NO: 756)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- P-X6-T, где X1 предста вляет собой L или Q; X2 предста вляет собой D, Y или A; X3 предста вляет собой F, V или N; X4 предста вляет собой N, T или S; X5 предста вляет собой Y или F; X6 предста вляет собой Y или L	

	(SEQ ID NO: 720)	или I (SEQ ID NO: 732)	представляет собой N, L или отсутствует; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y или отсутствует; X11 представляет собой D, E или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой M или отсутствует; и X14 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 740)			(SEQ ID NO: 760)	
Консенсус_2 на основе IMGT	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 предст авляет собой G, F или I; X2 предст авляет собой S, N, T или M; X3 предст авляет собой I или F;	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 предст авляет собой S, G или отсутствует; X2 предст авляет собой F, W, I, S, G или T; X3 предст авляет собой Y, R, S,	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17, где X1 представляет собой A или T; X2 представляет собой K, R или T; X3 представляет собой D или отсутствует; X4 представляет собой R, K, G, P или	Q-X1-I-X2-X3-X4, где X1 предст авляет собой G, S или D; X2 предст авляет собой R, S или N; X3 предст авляет собой N или S; и X4	X1-X2, где X1 предст авляет собой A, K или S; и X2 предст авляет собой A, E или V (SEQ ID NO: 757)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 предст авляет собой L или Q; X2 предст авляет собой D, Y, A или S; X3 предст авляет собой F, V, N	

<p>X4 предст авляет собой S или D; X5 предст авляет собой G, D, S или N; X6 предст авляет собой Y или A; и X7 предст авляет собой Y, A, D, S или W (SEQ ID NO: 721)</p>	<p>F или отсутств ует; X4 предста вляет собой G или S; X5 предста вляет собой G или S; X6 предста вляет собой Y, N, D, T или S; и X7 предста вляет собой T или I (SEQ ID NO: 733)</p>	<p>отсутствует; X5 представляет собой G, E, W или отсутствует; X6 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X7 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X8 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X9 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X10 представляет собой W или Y; X11 представляет собой N, Y или отсутствует; X12 представляет собой Y, A или отсутствует; X13 представляет собой D, E, N или отсутствует; X14 представляет собой G или отсутствует; X15 представляет собой F или Y; X16</p>	<p>предст авляет собой N, H, W, R или Y (SEQ ID NO: 749)</p>	<p>или Y; X4 предста вляет собой N, T или S; X5 предста вляет собой Y, F, T или V; X6 предста вляет собой P или S; X7 предста вляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)</p>
---	---	--	--	--

			представляет собой М или отсутствует; и X17 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 741)				
--	--	--	---	--	--	--	--

Таблица 15 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе нумерации по Aho (где это применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	VSGGS ISGYY (SEQ ID NO: 628)	I FYSGYTKYN PSLKSR (SEQ ID NO: 642)	DR W D F D (SEQ ID NO: 656)	ASQG IRNN (SEQ ID NO: 670)	AESSLQ SGVPSR (SEQ ID NO: 684)	DFNY PY (SEQ ID NO: 698)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	ASGFN FDDY A (SEQ ID NO: 629)	I S WRSGNIGYA DSVKGR (SEQ ID NO: 643)	DKGIGF NWNYEG F D (SEQ ID NO: 657)	ASQG ISNH (SEQ ID NO: 671)	AASSLQ SGVPSR (SEQ ID NO: 685)	YVTY PL (SEQ ID NO: 699)	++
80	VSGFT FSSYD (SEQ ID NO: 630)	I G I GGDTYYPGS VKGR (SEQ ID NO: 644)	GEWDL LWY FMD (SEQ ID NO: 658)	ASQG ISSW (SEQ ID NO: 672)	AASSLQ SGVPSR (SEQ ID NO: 686)	ANSF PL (SEQ ID NO: 700)	++
63	ASGF MFSSY S (SEQ ID NO: 631)	I S SSSSTIYDAD SVKGR (SEQ ID NO: 645)	EAYPGY YYN YMD (SEQ ID NO: 659)	ASQS ISSR (SEQ ID NO: 673)	KASNL ESGVPS R (SEQ ID NO: 687)	YNSY SR (SEQ ID NO: 701)	+

64	ASGFT FSNYA (SEQ ID NO: 632)	I S GFGGSTYYA DSVKGR (SEQ ID NO: 646)	D HDYYA F D (SEQ ID NO: 660)	ASQS ISSY (SEQ ID NO: 674)	AVSSLQ SGVPSR (SEQ ID NO: 688)	SYST PY (SEQ ID NO: 702)	+
65	ASGFT FSNYA (SEQ ID NO: 633)	I S GYGGSTYYA ASVKGR (SEQ ID NO: 647)	D HDYYA F D (SEQ ID NO: 661)	ASQS INSY (SEQ ID NO: 675)	SASSLQ SGVPSR (SEQ ID NO: 689)	SYST PY (SEQ ID NO: 703)	+
82	VSGIT FSNA W (SEQ ID NO: 634)	IKSKTYGGTT DYAAPVKGR (SEQ ID NO: 648)	DPWNYV Nyny FMD (SEQ ID NO: 662)	ASQD IRNY (SEQ ID NO: 676)	AASTL QSGVPS R (SEQ ID NO: 690)	YFSV PL (SEQ ID NO: 704)	+
Консенс ус_1 на основе Aho	X1-S- G-X2- X3-X4- X5-X6- Y-X7, где X1 предста вляет собой V или A; X2 предста вляет собой G или F; X3 предста вляет собой S, N или T; X4 предста вляет собой I или F; X5 предста вляет собой S или D; X6 предста вляет	I-X1-X2-X3- X4-G-X5-X6- X7-Y-X8-X9- S-X10-K-X11- R, где X1 представ ляет собой S, G или отсутствует; X2 представ ляет собой F, W или I; X3 представ ляет собой Y, R или отсутствует; X4 представ ляет собой G или S; X5 представ ляет собой Y, N или D; X6 представ ляет собой T или I; X7 представ ляет собой K, G или Y; X8 представ ляет собой N, A или P; X9 представ ляет собой P, D или	X1-X2- X3-X4- X5-X6- X7-W-X8- X9-X10- X11-F- X12-D, где X1 представ ляет собой D или отсутству ет; X2 представ ляет собой R, K или G; X3 представ ляет собой G, E или отсутству ет; X4 представ ляет собой I, W или отсутству ет; X5 представ ляет собой G, D или отсутству ет; X6 представ ляет собой	A-S- Q-G-I- X1- X2- X3, где X1 предс тавляе т собой R или S; X2 предс тавляе т собой N или S; и X3 предс тавляе т собой N, H или W (SEQ ID NO: 750)	A-X1-S- S-L-Q-S- G-V-P-S- R, где X1 представ ляет собой A или E (SEQ ID NO: 758)	X1- X2- X3- X4-P- X5, где X1 предс тавляе т собой D, Y или A; X2 предс тавляе т собой F, V или N; X3 предс тавляе т собой N, T или S; X4 предс тавляе т собой Y или F; X5 предс	

	с собой G, D или S; и X7 представляет собой Y, A или D (SEQ ID NO: 722)	G; X10 представляет собой L or V; и X11 представляет собой G или S (SEQ ID NO: 734)	F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; и X12 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 742)			тавляе т собой Y или L (SEQ ID NO: 764)	
Консенсус_2 на основе Aho	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8, где X1 представляет собой V или A; X2 представляет собой G, F или I; X3	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W, I, S, G или T; X3 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует;	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой D, Y, A или S; X2 представляет	

представляет собой S, N, T или M; X4	X4 представляет собой G или S; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N, D, T или S; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G, Y или D; X9 представляет собой Y или D; X10 представляет собой N, A или P; X11 представляет собой P, D, G или A; X12 представляет собой S или P; X13 представляет собой L или V; и X14 представляет собой G или S (SEQ ID NO: 723)	отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12	R, S или N; X3 представляет собой N или S; и X4 представляет собой N, H, W, R или Y (SEQ ID NO: 751)	собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 759)	собой F, V, N или Y; X3 представляет собой N, T или S; X4 представляет собой Y, F, T или V; X5 представляет собой P или S; X6 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO: 765)
--------------------------------------	---	---	--	--	--

			представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; и X14 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 743)				
--	--	--	---	--	--	--	--

Таблица 16 Выравнивание и консенсусные последовательности клонов 1, 2, 63-65, 80 и 82 на основе исследований перекрестного связывания, описанных в Примере 7, и схемы нумерации Kabat и Contact (где применимо, в последовательности CDR был вставлен пробел для демонстрации выравнивания; в таблице «++» указывает на полное блокирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, «+» указывает на ингибирование высвобождения IL-8 в двойном клеточном анализе, как показано на ФИГ.

1)

Идентификатор клона/консенсус	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Функциональное блокирование
1 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	GYYS WS (SEQ ID NO: 635)	WIGYI FYSGYTK (SEQ ID NO: 649)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 663)	RASQG IRNNL G (SEQ ID NO: 677)	AESS LQS (SEQ ID NO: 691)	LQDF NYPY T (SEQ ID NO: 705)	++
2 (модифицирован на уровне генов зародышевой линии)	DYAMH (SEQ ID NO: 636)	WVSGI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 650)	DKGIGF NWNYE GF DY (SEQ ID NO: 664)	RASQG ISNHL A (SEQ ID NO: 678)	AASS LQS (SEQ ID NO: 692)	QQYV TYPL T (SEQ ID NO: 706)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 637)	WVSSIGI GGDTY (SEQ ID NO: 651)	GEWDL LWY FMDV (SEQ ID NO: 665)	RASQG ISSWL A (SEQ ID NO: 679)	AASS LQS (SEQ ID NO: 693)	QQAN SFPLT (SEQ ID NO: 707)	++
63	SYS MN	WVSYI S SSSSTIY	EAYPGY	RASQS ISSRL	KAS NLES	QQYN SYSR	+

	(SEQ ID NO: 638)	(SEQ ID NO: 652)	YYN YMDV (SEQ ID NO: 666)	A (SEQ ID NO: 680)	(SEQ ID NO: 694)	T (SEQ ID NO: 708)	
64	NYA MT (SEQ ID NO: 639)	WVSAI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 653)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 667)	RASQS ISSYL N (SEQ ID NO: 681)	AVSS LQS (SEQ ID NO: 695)	QQSY STPY T (SEQ ID NO: 709)	+
65	NYA MT (SEQ ID NO: 640)	WVSAI S GYGGSTY (SEQ ID NO: 654)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 668)	RASQS INSYL N (SEQ ID NO: 682)	SASS LQS (SEQ ID NO: 696)	QQSY STPY T (SEQ ID NO: 710)	+
82	NAW MS (SEQ ID NO: 641)	WVGRIKS KTYGGTT D (SEQ ID NO: 655)	DPWNY VNYNY FMDV (SEQ ID NO: 669)	RASQD IRNYL A (SEQ ID NO: 683)	AAST LQS (SEQ ID NO: 697)	QNYF SVPL T (SEQ ID NO: 711)	+
Консенсус_1 на основе перекрестного связывания	X1-Y-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, D или S; X2 представляет собой Y, A или D; X3 представляет собой W или	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G или S; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W или I; X6 представляет	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет	

	<p>M; и X4 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 712)</p>	<p>ет собой Y, R или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой Y, N или D; X9 представляет собой T или I; X10 представляет собой K, G или Y (SEQ ID NO: 730)</p>	<p>представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или</p>	<p>A (SEQ ID NO: 744)</p>	<p>собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)</p>	
--	--	--	--	---------------------------	--	--

			отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)				
Консенсус_2 на основе перекрестного связывания	X1-X2-X3-X4-X5, где X1 представляет собой G, D, N или S; X2 представляет собой Y или A; X3 представляет собой Y, A, S, W или D; X4 представляет собой W или M; и X5 представляет собой N, T, S или H (SEQ	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G, S, A или R; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W, I, S, G или T; X6 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой G или S; X9 представляет собой Y, N, D, T или S; X10 представляет собой T или I; X10 представляет	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F,	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой R или S; X7 представляет	

ID NO: 713)	ет собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 731)	L, P, H, V или отсутству ет; X7 представ ляет собой N, L, G, D или отсутству ет; X8 представ ляет собой W или Y; X9 представ ляет собой N, Y или отсутству ет; X10 представ ляет собой Y, A или отсутству ет; X11 представ ляет собой D, E, N или отсутству ет; X12 представ ляет собой G или отсутству ет; X13 представ ляет собой F или Y; X14 представ ляет собой M или отсутству ет; и X15 представ			собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	
-------------------	--	--	--	--	---	--

			ляет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)				
--	--	--	---	--	--	--	--

**Пример 7: Картирование связываемого эпитопа на CD30L антител к CD30L, а также последовательность и структурные детерминанты такого связываемого эпитопа**

Для картирования связываемого эпитопа на CD30L клонов, которые как блокируют/ингибируют взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокируют/ингибируют CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе, выполняли исследования перекрестного связывания, ферментативного расщепления и масс-спектрометрии пептидов на комплексе антитело-CD30L. Поскольку 7 клонов продемонстрировали сходство последовательностей и общие признаки первичной структуры (последовательности), то в исследовании использовали типичный клон, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2, содержащий VH, изложенную в SEQ ID NO: 6, VL, изложенную в SEQ ID NO: 8, и константную область IgG1, изложенную в SEQ ID NO: 504. Использовали внеклеточный домен CD30L («ВКД»), содержащий SEQ ID NO: 34. Перед началом картирования эпитопа выполняли анализ MALDI для высокомолекулярных объектов для проверки целостности и уровня агрегации для каждого образца, включая модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 и внеклеточный домен CD30L, содержащий SEQ ID NO: 34, используемый для образования комплекса (данные не показаны).

Модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 антитела к CD30L и ВКД смешивали и инкубировали, чтобы обеспечить образование комплекса, а затем перекрестно связывали для превращения нековалентных взаимодействий в ковалентную связь для детектирования. Таким образом, исследование перекрестного связывания позволяет провести непосредственный анализ нековалентного взаимодействия с помощью масс-спектрометрии MALDI для высокомолекулярных объектов. Нековалентный комплекс можно специфично детектировать с высокой чувствительностью путем смешивания образца белка, содержащего нековалентные взаимодействия, со специально разработанной смесью для перекрестного связывания (Bich, C et al. Anal. Chem., 2010, 82 (1), pp 172-179). Образовавшееся ковалентное связывание позволяет взаимодействующим соединениям сохраниться в процессе подготовки образца и ионизации MALDI. Особая система детектирования высокомолекулярных объектов позволяет охарактеризовать взаимодействие в диапазоне высоких масс.

Каждую смесь, приготовленную для контроля (только антитело или только ВКД CD30L) и для комплекса антитело-CD30L (комплекс модифицированного на уровне генов

зародышевой линии клона 2 и ВКД CD30L), подвергали перекрестному связыванию с использованием набора для анализа DSS MALDI MC. Растворы белка (9 мкл) смешивали с 1 мкл реагента-стабилизатора DSS (2 мг/мл) и инкубировали при комнатной температуре. После периода инкубации (180 минут) образцы готовили для анализа MALDI для всех образцов. Образцы анализировали с помощью MALDI для высокомолекулярных объектов/МС немедленно после кристаллизации с использованием матрикса синапиновой кислоты (10 мг/мл) в ацетонитриле/воде (1:1, об./об.), ТФУ 0,1% (набор DSS MALDI). В контрольных образцах детектировали пики MALDI TOF, соответствующие теоретически рассчитанным значениям только для антитела или только для ВКД CD30L (данные не показаны). После перекрестного связывания детектировали пики MALDI TOF, соответствующие комплексу антитело-CD30L (комплекс модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 и ВКД CD30L), указывающие на надлежащее образование комплекса антитело-CD30L (данные не показаны).

Перед проведением исследований по картированию эпитопов определяли пептидный масс-отпечаток ВКД CD30L. Для определения характеристик ВКД CD30L образец подвергали протеолизу трипсином, химотрипсином, Asp-N, эластазой и термолизином с последующим анализом nLC-Q-Exactive MC/МС. В общих чертах, подготавливали две пробирки с 10 мкл ВКД CD30L (15,34 мкМ). Одну из двух смешивали с 1 мкл DSS d0/d12 (2 мг/мл; DMF) перед 180-минутной инкубацией при комнатной температуре. Другую пробирку не перемешивали с реагентом для перекрестного связывания (контроль). Обе пробирки выдерживали в течение 180 минут при комнатной температуре. После инкубации реакцию перекрестного связывания останавливали путем добавления 1 мкл бикарбоната аммония (конечная концентрация 20 мМ) перед дополнительной инкубацией в течение 60 минут при комнатной температуре. Затем обе пробирки высушивали с использованием speedvac перед ресуспендированием в 8 М мочеvine (10 мкл). После перемешивания в обе пробирки добавляли DTT (1 мкл, 500 мМ). Затем смесь инкубировали в течение 60 минут при 37°C. После инкубации в каждую пробирку добавляли йодацетамид (1 мкл, 1 М) перед дополнительной инкубацией в течение 60 минут при комнатной температуре в темном помещении. После инкубации в обе пробирки добавляли 100 мкл протеолитического буфера. Трипсиновый буфер содержит 50 мМ Ambic, pH 8,5, 5% ацетонитрила; химотрипсиновый буфер содержит 100 мМ трис-HCl, 10 мМ CaCl<sub>2</sub>, pH 7,8; буфер ASP-N содержит 50 мМ фосфатного буфера, pH 7,8; буфер с эластазой содержит 50 мМ трис-HCl, pH 8,0, и термолизиновый буфер содержит 50 мМ трис-HCl, 0,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, pH 9,0. Для протеолиза трипсином 100 мкл восстановленного/алкилированного ВКД CD30L смешивали с 1 мкл трипсина (Promega) в соотношении 1/100. Протеолитическую смесь инкубировали в течение ночи при 37°C. Для протеолиза химотрипсином 100 мкл восстановленного/алкилированного ВКД CD30L смешивали с 0,5 мкл химотрипсина (Promega) в соотношении 1/200. Протеолитическую смесь инкубировали в течение ночи при 25°C. Для протеолиза ASP-N 100 мкл восстановленного/алкилированного ВКД CD30L смешивали с 0,5 мкл ASP-N (Promega) в



					антите ле к CD30L	ВКД CD30L (SEQ ID NO: 34)	
ATYYCQQYVT YP- QRTDSIPNSPD NVPLKGGNCSE DL-a10-b16	Терм олиз ин	84-95 (SEQ ID NO: 8)	1-24	межбелк овый xl	93 (SEQ ID NO: 8)	16	Да
GLEWVSGISWR - GGNCSEDLLCI LK-a6-b5	Трип син	44-54 (SEQ ID NO: 6)	17-29	межбелк овый xl	49 (SEQ ID NO: 6)	21	Да
SLIYAASSLQSG VPSR- GGNCSEDLLCI LK-a7-b5	Трип син	46-61 (SEQ ID NO: 8)	17-29	межбелк овый xl	52 (SEQ ID NO: 8)	21	Да
IGFNWNYEG- LKGNCSEDLL C-a7-b7	Терм олиз ин	102-110 (SEQ ID NO: 6)	15-26	межбелк овый xl	108 (SEQ ID NO: 6)	21	Да
SLRLSCAASGF NFDDYAMHW VR-RAPFK-a19- b1	Трип син	17-38 (SEQ ID NO: 6)	30-34	межбелк овый xl	35 (SEQ ID NO: 6)	30	Да
FDYWG- KHLNKTKLS- a3-b5	Элас таза	111-115 (SEQ ID NO: 6)	44-52	межбелк овый xl	113 (SEQ ID NO: 6)	48	Да
LQSGVPSR- AKHLNKTK-a3- b6	Терм олиз ин	54-61 (SEQ ID NO: 8)	43-50	межбелк овый xl	56 (SEQ ID NO: 8)	48	Да
ISWRSGNIGYA DS- VRYQDGNLV- a5-b2	Терм олиз ин	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	межбелк овый xl	55 (SEQ ID NO: 6)	63	Да
ISWRSGNIG YADS- VRYQDGNLV- a5-b3	Терм олиз ин	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	межбелк овый xl	55 (SEQ ID NO: 6)	64	Да

Таким образом, исследования с использованием химического перекрестного связывания, масс-спектрометрии MALDI для высокомолекулярных объектов и масс-спектрометрии nLC-Orbitrap позволили охарактеризовать молекулярную контактную поверхность между CD30L и типичным антителом к CD30L, которое блокировало/ингибировало как взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировало/ингибировало CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе. Анализы демонстрируют, что эпитоп на CD30L для

такого типичного антитела к CD30L (модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) включает аминокислоты K16, S21, R30, K48, R63 и/или Y64 из SEQ ID NO: 34, как показано в **Таблице 17** выше и **Таблице 18** ниже.

**Таблица 18: Эпитоп на CD30L и соответствующие контактные остатки в CDR типичного антитела к CD30L**

VH H35 (CDRH1)	R30 (R92)
VH S49 (FR-CDRH2)	S21 (S83)
VH S55 (CDRH2)	R63, Y64 (R125, Y126)
VH Y108 (CDRH3)	S21 (S83)
VH Y113 (CDRH3)	K48 (K110)
VL S52 (CDRL2)	S21 (S83)
VL S56 (CDRL2)	K48 (K110)
VL T93 (CDRL3)	K16 (K78)

После установления эпитопа на CD30L для типичного антитела к CD30L (модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2), которое как блокировало/ингибировало взаимодействие рекомбинантного белка CD30-CD30L, так и функционально блокировало/ингибировало CD30L-опосредуемую передачу сигналов CD30 в двойном клеточном анализе, анализировали соответствующие структурные признаки и признаки последовательности, придающие функциональное свойство такому типичному антителу к CD30L. Как показано в **Таблице 17** и **Таблице 18**, восемь аминокислотных остатков из 5 из 6 CDR модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2 вступали в значительный стабильный контакт с эпитопом на CD30L, что продемонстрировано перекрестным связыванием близко расположенных остатков в комплексе между CD30 и антителом к CD30L. Соответствующие остатки, взаимодействующие с эпитопом, и соответствующие взаимодействия картировали путем идентификации перекрестно связанных пептидов в **Таблице 17**, и пары взаимодействия перечислены в каждой строке **Таблицы 18**. На **ФИГ. 3** дополнительно обобщены данные по перекрестно связанному эпитопу в контексте последовательности ВКД CD30L (SEQ ID NO: 34). На **ФИГ. 4А-4J** приведена идентифицированная трехмерная структура эпитопа на CD30L.

Основываясь на детектированных остатках, взаимодействующих с CD30L, из последовательностей CDR антитела к CD30L, далее определяли CDR из типичного антитела к CD30L (модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2), которые придают способность связывать и блокировать CD30L, путем комбинирования

CDR согласно схеме нумерации Kabat и схеме нумерации Contact, как показано в **Таблице 16** (упоминается как «на основе исследований перекрестного связывания или на основе перекрестного связывания»). Такие CDR на основе перекрестного связывания охватывают все остатки, взаимодействующие с CD30L, детектированные в исследованиях перекрестного связывания. CDR на основе перекрестного связывания, идентифицированные остатки, взаимодействующие с CD30L, и консенсусные последовательности CDR, представленные в настоящем документе (например, **Таблица 16**), в сочетании с тем фактом, что CDR продемонстрировали надежное выравнивание и значительное сходство у 7 из 110 клонов из нескольких независимых раундов создания антител, обеспечивают признаки последовательности и структурные признаки для антител, связывающихся с эпитопом, и/или для антител, способных связывать и блокировать CD30L, предложенных в настоящем документе.

#### **Пример 8: Специфичность антител к CD30L.**

Перед оценкой связывания антител к CD30L с мишенями, отличными от CD30L (нецелевое связывание), создавали и валидировали аналитическую систему для изучения такого нецелевого связывания. В общих чертах, протестировали 4 типичных антитела, в том числе клон 1, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 1, клон 2 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 антитела к CD30L, все из которых дополнительно содержат константные области IgG1 (SEQ ID NO: 502). Все 4 антитела показали уровни фонового связывания с нетрансфицированными клетками НЕК293 от низкого до среднего при тестировании при 2, 5 и 20 мкг/мл, в то время как модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 показал низкие уровни фонового связывания с нетрансфицированными клетками НЕК293 при тестировании при 2, 5 и 20 мкг/мл. Наблюдали одинаковую интенсивность связывания с сверхэкспрессированным TNFSF8 (CD30L), основной мишенью, при всех 3 протестированных концентрациях (2, 5 и 20 мкг/мл). На основании этих данных дальнейшее нецелевое связывание оценивали при концентрации 5 мкг/мл для минимизации фона.

После установления и валидации анализа все 4 антитела (клон 1, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 1, клон 2 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) при 5 мкг/мл подвергали скринингу на связывание с фиксированными клетками НЕК293 человека, индивидуально экспрессирующими 5861 полноразмерный человеческий белок плазматической мембраны, и связанные с клеточной поверхностью секретируемые человеческие белки плюс еще 371 человеческий гетеродимер. Для скрининга нецелевого связывания 5861 вектор экспрессии, кодирующий как ZsGreen1, так и полноразмерный человеческий белок плазматической мембраны или связанный с клеточной поверхностью секретируемый человеческий белок, индивидуально наносили как массивы с двумя повторами на 18 предметных стекол для микромассивов («наборы предметных стекол»). Кроме того, векторы, кодирующие еще 371 человеческий гетеродимер, совместно наносили как массивы на дополнительное

предметное стекло для микромассива. Это исследование с библиотекой из 6232 (5861+371) мишеней, отличных от CD30L, не выявило специфичного связывания с 6213 мишенями библиотеки, и в совокупности только 19 предварительных совпадений из библиотеки для дальнейшего изучения, среди которых имелся CD30L (совпадение №3 из 19 совпадений).

Для подтверждения предварительных выводов каждое совпадение из библиотеки повторно экспрессировали вместе с 2 контрольными рецепторами и повторно тестировали с 5 мкг/мл каждого тестируемого антитела по отдельности или с контрольными средствами обработки. В общих чертах, векторы, кодирующие каждое из 19 совпадений, идентифицированных при скрининге библиотеки, плюс векторы, кодирующие CD20 и EGFR, объединяли в массивы и экспрессировали в клетках НЕК293 на новых предметных стеклах. Это подтверждающее исследование выполняли как на фиксированных, так и на живых клетках. Процедуру и анализы проводили, как описано для начального скрининга, за исключением того, что идентичные предметные стекла обрабатывали либо после фиксации клеток, либо в отсутствие фиксации клеток с использованием 5 мкг/мл каждого тестируемого антитела по отдельности, 1 мкг/мл биоаналога ритуксимаба (положительный контроль) или в отсутствие тестируемой молекулы (только AF647-конъюгированное вторичное антитело к Fc hIgG) (n=2 предметных стекла на обработку для скрининга фиксированных клеток и n=1 предметное стекло на обработку для скрининга живых клеток). Связывание с клетками, экспрессирующими мишень, и нетрансфицированными клетками снова оценивали с помощью флуоресцентной визуализации.

В подтверждающем скрининге все 19 совпадений из библиотеки (одно из которых представляет собой CD30L) и 2 контрольных рецептора (CD20 и EGFR) были сверхэкспрессированы в клетках НЕК293. Как и ожидалось, биоаналог ритуксимаб показал взаимодействие средней/сильной интенсивности со сверхэкспрессированным CD20, что валидирует условия инкубации и систему детектирования.

Связывание каждого из протестированных антител к CD30L с CDH13 (совпадение №16 из 19 совпадений) было очень слабым (очень низкий уровень достоверности) при скрининге библиотеки. Отсутствие воспроизводимости в подтверждающем скрининге указывает на то, что это не фактическое взаимодействие.

Двенадцать из 19 совпадений из библиотеки (№4-15 для 19 совпадений, которые представляют собой IGHG3, SLC22A23, CXCL12, IGF2, EDN2, IGF1, PAPPА, IGHG4, IGHG1, IGHG2, FCGR3A+FCER1G и FCGR3A+CD247, соответственно) были связаны по меньшей мере 1 из контрольных средств обработки (биоаналог ритуксимаб и/или в отсутствие основной тестируемой молекулы). Поэтому они классифицированы как неспецифичные и включают рецепторы Fc-гамма (совпадение № 14 и 15, FCGR3A+FCER1G и FCGR3A+CD247, соответственно), которые предположительно опосредованы доменом Fc, и IGHG3 (совпадение № 4), который, как известно, связывается непосредственно вторичным детектирующим антителом. Совпадение №3 представляет собой TNFSF8 (CD30L), основную мишень тестируемых антител.

Интенсивность сигналов для других 5 из 19 совпадений из библиотеки (совпадения № 1, 2, 19, 20 и 21, которые представляют собой FCGR1A, SLC38A4, GPR87, EPNA7, SACNA2D4) в подтверждающем скрининге классифицировали как очень слабые (за исключением того, что связывание клон 1 и модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 1 с EPNA7 в живых клетках 293 было классифицировано как слабое) и, в 1 случае, наблюдали только на 1 из 2 повторных предметных стекол. Для таких совпадений сигналы настолько близки с фоновыми уровнями, что уверенность в том, что они реальны и/или специфичны, очень низкая или отсутствует. Таким образом, такие совпадения не считали достоверными.

Напротив, 4 типичных антитела к CD30L, протестированных в данном примере, в том числе клон 1, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 1, клон 2 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 антитела к CD30L, все показали специфичность, высокую интенсивность, взаимодействия с TNFSF8 (CD30L), их основной мишенью, в микромассах как фиксированных, так и живых клеток.

Эти данные демонстрируют высокую специфичность 4 типичных антител к CD30L, протестированных в данном примере, в том числе клон 1, модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 1, клон 2 и модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2 антитела к CD30L, в отношении их основной мишени TNFSF8 (CD30L).

#### **Пример 9: Дополнительные исследования связывания и сравнение с референсными антителами к CD30L.**

Типичные клоны антитела к CD30L (клон 1, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 1, клон 2 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) также характеризовали по аффинности связывания с CD30L яванского макака и человека и по их способности нейтрализовать взаимодействие CD30L с CD30. Связывание типичных клонов антитела к CD30L с рекомбинантным CD30L яванского макака (суно) и CD30L человека продемонстрировали с помощью анализов связывания методом ИФА с очищенным CD30L человека или яванского макака и путем связывания с CD30L-экспрессирующими клетками В16 или НЕК293 с помощью проточной цитометрии, с использованием CD30L человека или яванского макака, экспрессированным на клетках НЕК293 или В16. В анализах связывания клеток В16 или НЕК293 (анализы связывания клеток, показанные на **ФИГ. 5А**) показали, что все типичные клоны антитела к CD30L сильно связываются с CD30L с наномолярной или субнаномолярной аффинностью (**Таблица 19**). Типичные кривые связывания и блокирования для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2 из таких анализов связывания клеток показаны на **ФИГ. 5В - 5Е**. В анализах связывания методом ИФА с очищенным CD30L человека или яванского макака (конфигурация ИФА показана на **ФИГ. 5F и 5G**) показали, что все типичные клоны антитела к CD30L сильно связываются с CD30L с пикомолярной аффинностью в отношении рекомбинантного CD30L человека и наномолярной аффинностью в отношении CD30L яванского макака (**Таблица 20**). Типичные кривые

связывания и блокирования из ИФА для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2 показаны на **ФИГ. 5H** и **5I**. При непосредственном сравнении с референсным антителом к CD30L 1 (ref1) (содержащим HC из SEQ ID NO: 768 и LC из SEQ ID NO: 769) все 4 типичных анти-CD клон имели лучшую ИК<sub>50</sub>, до 2,74 раза лучшую ИК<sub>50</sub> (модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) против CD30L человека и до 2,13 раза лучшую ИК<sub>50</sub> (модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) против CD30L яванского макака, при этом типичные клоны антитела к CD30L блокировали связывание рекомбинантного CD30-Fc с CD30L человека или яванского макака, экспрессируемым на клетках HEK293 или B16 (**Таблица 19**). Кроме того, эти 4 типичных клона антитела к CD30L тестировали в двойном клеточном анализе высвобождения IL-8 для супоCD30L, включая K299 CD30+ клеточную линию, совместно культивируемую с HEK293-супоCD30L, и для CD30L человека, включая K299 CD30+ клеточную линию, совместно культивируемую с клетками B16, экспрессирующими CD30L человека. В таком двойном клеточном анализе высвобождения IL-8 K299 CD30+ высвобождают IL-8 при лигировании и стимуляции совместно культивированными CD30L-экспрессирующими клетками (**ФИГ. 5J**). Блокирование взаимодействия CD30L-CD30 может пропорционально снижать высвобождение IL-8, и, таким образом, количество высвобожденного IL-8 можно использовать в качестве показателя эффективности опосредуемого антителами блокирования взаимодействий CD30L-CD30 между совместно культивированными клетками (**ФИГ. 5J**). Все 4 типичных клона антитела к CD30L сильно и эффективно нейтрализовали межклеточное взаимодействие, опосредуемое лигированием CD30 и CD30L, и блокировали высвобождение IL-8 с ИК<sub>50</sub> в суб-субнанолярном (клон 2 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2) или нанолярном диапазоне (клон 1 и модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 1) (**Таблица 21**). Типичные кривые высвобождения IL-8 из двойного клеточного анализа для модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2 показаны на **ФИГ. 5K** и **5L**. При непосредственном сравнении с референсным антителом к CD30L 1 (ref1) (содержащим HC из SEQ ID NO: 768 и LC из SEQ ID NO: 769) все 4 типичных клона антитела к CD30L имели лучшую ИК<sub>50</sub>, до 2,0 раза лучшую ИК<sub>50</sub> (клон 2) против CD30L человека и до 2,6 раза лучшую ИК<sub>50</sub> (клон 2) против CD30L яванского макака, при которых типичные клоны антитела к CD30L функционально блокировали высвобождение IL-8 в двойном клеточном анализе (**Таблица 21**).

Таблица 19. Сводные данные по (1) ЭК<sub>50</sub> связывания типичных клонов антитела к CD30L с CD30L человека или яванского макака, экспрессируемым на клетках HEK293 или B16, как указано, и (2) ИК<sub>50</sub>, при которой типичные клоны антитела к CD30L блокировали связывание рекомбинантного CD30-Fc с CD30L человека или яванского макака, экспрессируемым на клетках HEK293 или B16, как указано.

	CD30L человека	CD30L яванского макака
--	----------------	------------------------

Клоны	ЭК <sub>50</sub> связывания с B16-rhCD30L (нМ)	ИК <sub>50</sub> для опосредуемого антителом блокирования связывания CD30-Fc с клетками B16-huCD30L (нМ)	ЭК <sub>50</sub> связывания с НЕК293-суCD30L (нМ)	ИК <sub>50</sub> для опосредуемого антителом блокирования связывания CD30-Fc с клетками НЕК293-суCD30L (нМ)
Ref1	1,12	1,84	0,56	0,73
КЛОН_1	1,11	1,06	0,67	0,51
КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	1,12	1,05	0,58	0,54
КЛОН_2	0,74	0,79	0,30	0,34
КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	0,64	0,67	0,33	0,34

Таблица 20. Сводные данные по (1) ЭК<sub>50</sub> связывания типичных клонов антитела к CD30L с очищенным CD30L человека или яванского макака в анализе методом ИФА, и (2) ИК<sub>50</sub>, при которой типичные клоны антитела к CD30L блокировали связывание рекомбинантного CD30-Fc с очищенным CD30L человека или яванского макака в анализе методом ИФА.

Клоны	CD30L человека		CD30L яванского макака	
	ЭК <sub>50</sub> связывания с rhCD30L (нМ)	ИК <sub>50</sub> для опосредуемого антителом блокирования связывания CD30-Fc с huCD30L (нМ)	ЭК <sub>50</sub> связывания с rсуCD30L (нМ)	ИК <sub>50</sub> для опосредуемого антителом блокирования связывания CD30-Fc с rсуCD30L (нМ)
КЛОН_1	0,05	2,14	0,07	1,58
КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	0,05	1,85	0,07	1,71
КЛОН_2	0,04	1,35	0,05	1,28
КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	0,03	1,92	0,05	1,53

Таблица 21. Сводные данные по ИК<sub>50</sub>, при которой типичные клоны антитела к CD30L блокировали высвобождение ИЛ-8 в двойном клеточном анализе.

Клоны	ИК <sub>50</sub> ингибирования высвобождения ИЛ-8 в двойном клеточном анализе (клетки B16-huCD30L+клетки K299) (нМ)	ИК <sub>50</sub> ингибирования высвобождения ИЛ-8 в двойном клеточном анализе (клетки НЕК293-суCD30L+клетки K299) (нМ)
Ref1	1,61	0,79

КЛОН_1	1,43	0,39
КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	1,29	0,43
КЛОН_2	0,81	0,31
КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	0,89	0,41

Для более точного определения и сравнения аффинности связывания (равновесная константа диссоциации,  $K_D$ ), константы скорости ассоциации (скорость прямой реакции,  $k_{on}$ ) и константы скорости диссоциации (скорость обратной реакции,  $k_{off}$ ) выполняли анализ кинетического исключения (KinExA). С помощью KinExA измеряют равновесную аффинность связывания и кинетику между немодифицированными связывающими молекулами в растворе. Для анализа аффинности равновесная константа диссоциации,  $K_D$ , определяется экспериментально и отражает силу связывающего взаимодействия. Скорость ассоциации,  $k_{on}$ , также определяют экспериментально, в то время как скорость диссоциации,  $k_{off}$ , рассчитывают на основании уравнения:  $k_{off} = K_D \times k_{on}$ .

Для анализа  $K_D$  требуется иммобилизация одного партнера по взаимодействию в твердой фазе, которая затем используется в качестве зонда для захвата другого партнера по взаимодействию, константного партнера по связыванию (Fab). Для каждого эксперимента антиген CD30L титруют на фоне Fab и обеспечивают достижение равновесия. Затем растворы кратковременно подвергают воздействию твердой фазы, и часть свободного Fab захватывается. Захваченный Fab затем метят флуоресцентной вторичной молекулой. Короткое время контакта с твердой фазой меньше времени, необходимого для диссоциации предварительно образованного комплекса в растворе, таким образом, конкуренция между раствором и титруемым партнером по связыванию в твердой фазе кинетически исключается.

Сигналы, генерируемые от захваченного Fab, которые прямо пропорциональны концентрации свободного Fab в уравновешенных образцах, используют для определения значения  $K_D$ . Программное обеспечение KinExA Pro выполняет анализ измеренных данных методом наименьших квадратов, чтобы аппроксимировать оптимальное решение для  $K_D$  и активность Fab по отношению к кривой, типичной для обратимого бимолекулярного взаимодействия в соотношении 1:1.

С помощью прибора KinExA 3200 измеряли аффинность и кинетику для Fab типичного антитела к CD30L, модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2, в отношении CD30L человека.  $K_D$ ,  $k_{on}$  и  $k_{off}$  показаны в **Таблице 22**.

**Таблица 22:** Связывание Fab модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 с CD30L человека.

$K_D$	90,5 пМ
95% доверительный интервал	От 65,4 до 125 пМ
Скорость прямой реакции ( $k_{on}$ ) ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$1,55 \times 10^6$

95% доверительный интервал ( $M^{-1}c^{-1}$ )	от $1,50 \times 10^6$ до $1,61 \times 10^6$
Скорость обратной реакции ( $k_{off}$ ) ( $c^{-1}$ )	$1,41 \times 10^{-4}$

С помощью прибора KinExA 3200 измеряли аффинность и кинетику для Fab типичного антитела к CD30L, модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2, в отношении CD30L яванского макака.  $K_D$ ,  $k_{on}$  и  $k_{off}$  показаны в **Таблице 23**.

**Таблица 23:** Связывание Fab модифицированного на уровне генов зародышевой линии клона 2 с CD30L яванского макака.

$K_D$	122 пМ
95% доверительный интервал	от 51,3 до 244 пМ
Скорость прямой реакции ( $k_{on}$ ) ( $M^{-1}c^{-1}$ )	$3,1 \times 10^6$
95% доверительный интервал ( $M^{-1}c^{-1}$ )	от $2,45 \times 10^6$ до $3,89 \times 10^6$
Скорость обратной реакции ( $k_{off}$ ) ( $c^{-1}$ )	$3,78 \times 10^{-4}$

В качестве непосредственного сравнения, используя прибор KinExA 3200, измеряли аффинность и кинетику для Fab референсного антитела к CD30L 1 (ref1) (содержащего VH из SEQ ID NO:766 и VL из SEQ ID NO: 767) в отношении CD30L человека.  $K_D$ ,  $k_{on}$  и  $k_{off}$  для данного референсного антитела к CD30L 1 показаны в **Таблице 24**.

**Таблица 24:** Связывание Fab референсного антитела к CD30L 1 с CD30L человека.

$K_D$	377 пМ
95% доверительный интервал	от 289 до 489 пМ
Скорость прямой реакции ( $k_{on}$ ) ( $M^{-1}c^{-1}$ )	$9,37 \times 10^5$
95% доверительный интервал ( $M^{-1}c^{-1}$ )	от $7,56 \times 10^5$ до $1,09 \times 10^6$
Скорость обратной реакции ( $k_{off}$ ) ( $c^{-1}$ )	$3,53 \times 10^{-4}$

Таким образом, типичное антитело к CD30L, предложенное в настоящем документе, модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2, обладает пикомолярной аффинностью в отношении как CD30L человека, так и CD30L яванского макака, и имеет в 4,2 раза большую  $K_D$ , чем референсное антитело к CD30L 1 при прямом сравнении с референсным антителом к CD30L 1.

#### **Пример 10. Исследование эффекта антитела к CD30L на зависимые от Т-клеток яванского макака ответы антител *in vivo***

В настоящем раскрытии приведены исследования эффекта антитела к CD30L на зависимые от Т-клеток ответы антител в модели гуморального иммунитета на приматах, отличных от человека.

В общих чертах, гемоцианин лимфы улитки (KLH) представляет собой модельный антиген, который обычно используется в механистических исследованиях клеточного и гуморального иммунитета. Надежная доступность хорошо охарактеризованных инструментов и реагентов для исследований ответов KLH-специфичных антител у мышей и приматов, отличных от человека, делает его ключевой моделью для доклинической характеристики лекарственных средств, валидации мишени и исследований иммунного

механизма действия. 18 наивных самцов яванского макака (*Macaca fascicularis*) в возрасте 3-6 лет и массой тела 3,5-6,0 кг распределяли по группам лечения в соответствии с **Таблицей 24**. Обезьян иммунизировали внутримышечно (в/м) 10 мг KLH в ФСБ в 1 мл, при этом половину объема вводили путем инъекции в каждую четырехглавую мышцу на день 0. В группе 2 тестировали обработку CTLA4-Ig, опубликованным положительным контролем для предотвращения зависимых от Т-клеток ответов антител (TDAR), по сравнению с животными, обработанными носителем (ФСБ), в группе 1. В группах 3 и 4 тестировали эффект блокады CD30L во время первичного ответа на KLH с использованием 0,3 и 3 мг/кг типичного антитела к CD30L, модифицированного на уровне генов зародышевой линии клон 2, содержащего VH из SEQ ID NO: 6, VL из SEQ ID NO: 8 и константную область IgG1, изложенную в SEQ ID NO:504.

**Таблица 24:** Дизайн исследования эффекта антитела к CD30L на зависимые от Т-клеток яванского макака ответы антител *in vivo*

Группа	Инъекция KLH	Тестируемый препарат	N	Путь	Конц. мг/мл	Дозировка		Режим
						мг/кг	мл/кг	
1	У	Носитель	3	В/в, медленно, болюсно	Н/Д	Н/Д	2	-2 дня до первичной иммунизации и 1 раз/неделю, начиная на день 7, в течение 3 недель (всего 4 дозы, D-2, D7, D14, D21)
2	У	CTLA4-Ig	3	П/к	5	10	2	-2 дня до первичной иммунизации и 2 раза в неделю, в течение 3 недель (всего 8 доз, D-2, D1, D4, D7, D11, D14, D18, D21)
3	У	Модифицированный на уровне генов зародышевой линии клон 2 (антитело к CD30L)	3	В/в, медленно, болюсно	1,5	3	2	-2 дня до первичной иммунизации и 1 раз/неделю, начиная на день 7, в

								течение 3 недель (всего 4 дозы, D-2, D7, D14, D21)
4	У	Модифициро- ванный на уровне генов зародышевой линии клон 2 (антитело к CD30L)	3	В/в, медленно, болусно	0,15	0,3	2	-2 дня до первичной иммунизаци и 1 раз/неделю, начиная на день 7, в течение 3 недель (всего 4 дозы, D-2, D7, D14, D21)

Образцы сыворотки крови выделяли из крови, взятой из цефальной или бедренной вены, в дни -7, 4, 9, 14 и 28. Кровь хранили при комнатной температуре в течение 30 минут и центрифугировали для выделения сыворотки крови перед хранением при  $-80^{\circ}\text{C}$  до использования. Сыворотку крови анализировали на KLN-специфичные IgM и IgG.

Уровни KLN-специфичного IgM в сыворотке крови животных, получавших носитель, достигали пика на день 9, а затем быстро снижались до дня 28 после иммунизации (**ФИГ. 6А**). Обработка CTLA4-Ig отсрочивала достижение пика уровня IgM к KLN, но оказывала переменный эффект на величину пика с тенденцией к снижению общих уровней IgM к KLN (измеренных по площади под кривой (AUC), **ФИГ. 6В**). Блокада CD30L модифицированным на уровне генов зародышевой линии клоном 2 антитела к CD30L не изменяла время достижения пиковых уровней IgM к KLN, но снижала величину пика у 3/3 животных, получавших 0,3 мг/кг, и в большей степени у 2/3 животных, получавших 3 мг/кг (**ФИГ. 6В**). Общие уровни IgM к KLN, измеренные по AUC, продемонстрировали сопоставимую тенденцию к снижению у обезьяны, получавшей антитело к CD30L, по сравнению с обезьяной, получавшей CTLA-Ig, который, как описано выше, является опубликованным положительным контролем для предотвращения зависимых от Т-клеток ответов антител (TDAR) (**ФИГ. 6В**).

Уровни KLN-специфичного IgG в сыворотке крови животных, получавших носитель, достигали пика на день 14 и поддерживались до дня 28 после иммунизации (**ФИГ. 6С**). Аналогично его влиянию на IgM к KLN, обработка CTLA4-Ig отсрочивала достижение пика IgG к KLN и снижала величину пика, что приводило к снижению общих уровней IgG к KLN, измеренных по AUC (**ФИГ. 6D**). Блокада CD30L модифицированным на уровне генов зародышевой линии клоном 2 антитела к CD30L оказывала некоторый эффект на динамику первичного ответа IgG к KLN при дозе 0,3 мг/кг или 3 мг/кг и, по-

видимому, снижала как пиковые, так и общие (AUC) уровни IgG к КЛН у 2 из 3 животных, получавших 3 мг/кг (**ФИГ. 6С и 6D**).

Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты реализации приведены лишь в качестве примера. Специалистам в данной области техники будут очевидны многочисленные варианты, изменения и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам реализации настоящего изобретения, описанным в настоящем документе, могут быть применены при практической реализации настоящего изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Таблица 25: Перечень последовательностей

SEQ ID	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	Описание 1	Описание 2	Описание 3
1	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISGYYSWIRQPPVKGLE WIGYIFYSGYTKYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARDRWDFDYWGQALVTVSS</i>	КЛОИИ_1_VH _исходный		
2	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISGYYSWIRQPPGKGLE WIGYIFYSGYTKYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARDRWDFDYWGQGLVTVSS</i>	КЛОИИ_1_VH _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии		
3	<i>AIQMTQSPSYLSASVGDRVTIACR ASQGIRNNLGWYQQKPGKAPKL LIYAESSLQSGVPSRFSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCLQDFNY PYTFGQGTKLEIK</i>	КЛОИИ_1_VL _исходный		
4	<i>AIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNNLGWYQQKPGK APKLLIYAESSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CLQDFNYPYTFGQGTKLEIK</i>	КЛОИИ_1_VL _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии		
5	<i>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFNFDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWRSNGNIGYAGSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRPED SALYYCAKDKGIGFNWNYEGFD YWGQGLVTVSS</i>	КЛОИИ_2_VH _исходный		

6	<i>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFNFDYAMHWVRQAPGKG LEWVSGISWRSNIGYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCAKDKGIGFNWNYEGFD YWGQGTLLVTVSS</i>	<i>КЛОИИ_2_VH _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии</i>		
7	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNHLAWFQQKPGKA PKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYVITYPLTFGGGKVEIK</i>	<i>КЛОИИ_2_VL _исходный</i>		
8	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGISNHLAWFQQKPGKA PKSLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYVITYPLTFGGGKVEIK</i>	<i>КЛОИИ_2_VL _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии</i>		
9	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISGYYSWIRQPPVKGLE WIGYIFYSGYTKYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARDRWDFDYWGQALVTVSS</i>	<i>КЛОИИ_3_VH _исходный</i>		
10	<i>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCT VSGGSISGYYSWIRQPPGKGLE WIGYIFYSGYTKYNPSLKSRTISV DTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARDRWDFDYWGQGTLLVTVSS</i>	<i>КЛОИИ_3_VH _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии</i>		
11	<i>DIVMTQSPSLPVTTPGEPASFS CRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSRASGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAAD VGVYYCMQALQTPRTFGQGT KVEIK</i>	<i>КЛОИИ_3_VL _исходный</i>		
12	<i>DIVMTQSPSLPVTTPGEPASISC RSSQSLHLSNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSRASGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK</i>	<i>КЛОИИ_3_VL _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии</i>		
13	<i>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFPFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVTFIWFDFGNNKDYADSVKG RFSVSRDNSKNTLYLQMNSLRAD DTAVYYCARNGVYYGSGAYVDY WGQGTLLVTVSS</i>	<i>КЛОИИ_4_VH _исходный</i>		
14	<i>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFPFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVTFIWFDFGNNKDYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARNGVYYGSGAYVDY WGQGTLLVTVSS</i>	<i>КЛОИИ_4_VH _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии</i>		

15	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASFS CRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAAD VGVYYCMQALQTPRTFGQGT KVEIK	КЛОИ_4_VL _исходный		
16	DIVMTQSPLSLPVTTPGEPASISC RSSQSLLSHNGYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK	КЛОИ_4_VL _модифициро ванный на уровне генов зародышевой линии		
17	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSIYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWYDGSNKYYVD SVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAREGNLFD YWGQGLVTVSS	КЛОИ_59_V H		
18	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIT CRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLPDDFATYYC QQYKSYITFGQGTKLEIK	КЛОИ_59_V L		
19	QVHLESVGGGVVQPGRSLRLS CAASGFANFYGMHWVRQAP GKLEWVAVISYDGSNKVYA DSVKGRFISIRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKSGGIT MVRGVFDYWGQGLVTVSS	КЛОИ_60_V H		
20	DIQMTQSPSSLPASVGDRVITIT CRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIHAASSLHSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CLQHNRYPITFGQGTRLEIK	КЛОИ_60_V L		
21	QITLKEGPTLVKPTQTLTLTC TFSGFSLSSTSGVGVGWIRPPG KALEWLALIYWNDDKRYSPSL KSRLTITKDTSKNQVVLMTN MDPVDATYYCAHRRITTTVTI YYYYMDVWGKGTITVTVSS	КЛОИ_61_V H		
22	EIVMTQSPATLSVSPGERATLS CRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLIYGASTRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISSLQSEDFAVYY CQQYNNWPFTFGPGTKVDIK	КЛОИ_61_V L		
23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFAMFSSYSMNWVRQAP GKLEWVSYISSSSTIYDADS VKGRFTISRDDAKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCTREAYPGYY YNYMDVWGKGTITVTVSS	КЛОИ_63_V H		

24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISRLAWYQQKPGKA PNLLIYKASNLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDFATYY CQQYNSYSRTFGQGTKVEIK	KJIOH_63_V L		
25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYAMTWVRQAP GKGLEWVSAISGFGGSTYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKDHDYY AFDYWGQGTLLTVSS	KJIOH_64_V H		
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISYLNWYQQKPGKA PKLLIYAVSSLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISLQPEDFATYY CQQSYSTPYTFGQGTKLEIK	KJIOH_64_V L		
27	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFSNYAMTWVRQAP GKGLEWVSAISGYGGSTYYAA SVKGRFTISRDNKNTLFLQM NSLRAEDTAVYYCAKDHDYY AFDYWGQGTLLVPVSS	KJIOH_65_V H		
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSINSYLNWYQQKPGKA PKLLIYSASSLQSGVPSRFSGS SGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQSYSTPYTFGQGTKLEIK	KJIOH_65_V L		
29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CEVSGFTFSSYDMHWVRQVT GTGLEWVSSIGIGGDTYYPGSV KGRFTISRRENAKNSLYLQMNS LRGGDTGVYYCARGEWDLLW YFMDVWGKGTTTVTVSS	KJIOH_80_V H		
30	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITC RASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGS SGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANSFPLTFGGGTKVEIK	KJIOH_80_V L		
31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAVSGITFSNAWMSWVRQAP GKGLEWVGRIKSKTYGGTTDY AAPVKGRFIISRDDSKDTLYLQ MNSLKTEDTAIYYCTTDPWNY VNYNYFMDVWGKGTTTVTVSS	KJIOH_82_V H		
32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDIRNYLAWYQQKPGKI THLLVYAASTLQSGVPSRFSGS GSGTDFTLTINSLQPEDVATYY CQNYFSVPLTFGGGTKVEIK	KJIOH_82_V L		

33	MDPGLQQALNGMAPPGDTAM HVPAGSVASHLGTTSRSYFYL TTATLALCLVFTVATIMVLVV QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSE DLLCILKRAPFKKSWAYLQVA KHLNKTCLSWNKDGILHGVR YQDGNLVIQFPGLYFIICQLQF LVQCPNNSVDLKLELLINKHIK KQALVTVCESGMQTKHVYQN LSQFLLDYLQVNTTISVNVDTF QYIDTSTFPLENVLSIFLYSNSD	Полноразмерная последовательность CD30L		
34	QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSE DLLCILKRAPFKKSWAYLQVA KHLNKTCLSWNKDGILHGVR YQDGNLVIQFPGLYFIICQLQF LVQCPNNSVDLKLELLINKHIK KQALVTVCESGMQTKHVYQN LSQFLLDYLQVNTTISVNVDTF QYIDTSTFPLENVLSIFLYSNSD	Последовательность внеклеточного домена CD30L		
766	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC TVSGGSISSYIWSWIRQPAGKG LEWIGRIYASGNTNYPNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSMATAA DTAVYYCARDYRVAGTYYYY YGLDVWGQGTTVTVSS	Референс-1(Ref1)_VH		
767	QSALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGVYDYVSWYQQHPG KAPKLMYEVSNRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQTEDEAD YYCSSYTSRSTWVFGGGTKLTVL	Референс-1(Ref1)_VL		
768	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTC TVSGGSISSYIWSWIRQPAGKG LEWIGRIYASGNTNYPNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSMATAA DTAVYYCARDYRVAGTYYYY YGLDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ	Референс-1(Ref1)_тяжелая цепь (HC)		

	GNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK			
769	QSALTQPASVSGSPGQSITISCT GTSSDVGVDYVSWYQQHPG KAPKLMIEVSNRPSGVSNRFS GSKSGNTASLTISGLQTEDEAD YYCSSYTSRSTWVFGGGTKLT VLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHK SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	Референс- 1(Ref1)_легка я цепь (LC)		
100	GGSIGY	КЛОН_1	Chothia	CDR-H1
101	GGSIGYYWS		AbM	
102	GYYS		Kabat	
103	SGYYWS		Contact	
104	GGSIGYY		IMGT	
105	GGSIGY	КЛОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H1
106	GGSIGYYWS		AbM	
107	GYYS		Kabat	
108	SGYYWS		Contact	
109	GGSIGYY		IMGT	
110	GFNFDDY	КЛОН_2	Chothia	CDR-H1
111	GFNFDDYAMH		AbM	
112	DYAMH		Kabat	
113	DDYAMH		Contact	
114	GFNFDDYA		IMGT	
115	GFNFDDY	КЛОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H1
116	GFNFDDYAMH		AbM	
117	DYAMH		Kabat	

118	DDYAMH		Contact	
119	GFNFDDYA		IMGT	
120	GGSIGY	КЛОИ_3	Chothia	CDR-H1
121	GGSIGYYWS		AbM	
122	GYYS		Kabat	
123	SGYYWS		Contact	
124	GGSIGYY		IMGT	
125	GGSIGY	КЛОИ_3_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H1
126	GGSIGYYWS		AbM	
127	GYYS		Kabat	
128	SGYYWS		Contact	
129	GGSIGYY		IMGT	
130	GFPFSSY	КЛОИ_4	Chothia	CDR-H1
131	GFPFSSYGMH		AbM	
132	SYGMH		Kabat	
133	SSYGMH		Contact	
134	GFPFSSYG		IMGT	
135	GFPFSSY	КЛОИ_4_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H1
136	GFPFSSYGMH		AbM	
137	SYGMH		Kabat	
138	SSYGMH		Contact	
139	GFPFSSYG		IMGT	
140	FYSY	КЛОИ_1	Chothia	CDR-H2
141	YIFYSGYTK		AbM	
142	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
143	WIFYIFYSGYTK		Contact	
144	IFYSGYT		IMGT	
145	FYSY	КЛОИ_1_модифицированный на уровне	Chothia	CDR-H2

		генов зародышевой линии		
146	YIFYSGYTK		AbM	
147	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
148	WIGYIFYSGYTK		Contact	
149	IFYSGYT		IMGT	
150	SWRSGN	КЛОИ_2	Chothia	CDR-H2
151	GISWRSGNIG		AbM	
152	GISWRSGNIGYAGSVKG		Kabat	
153	WVSGISWRSGNIG		Contact	
154	ISWRSGNI		IMGT	
155	SWRSGN	КЛОИ_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H2
156	GISWRSGNIG		AbM	
157	GISWRSGNIGYADSVKG		Kabat	
158	WVSGISWRSGNIG		Contact	
159	ISWRSGNI		IMGT	
160	FYSGY	КЛОИ_3	Chothia	CDR-H2
161	YIFYSGYTK		AbM	
162	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
163	WIGYIFYSGYTK		Contact	
164	IFYSGYT		IMGT	
165	FYSGY	КЛОИ_3_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H2
166	YIFYSGYTK		AbM	
167	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
168	WIGYIFYSGYTK		Contact	
169	IFYSGYT		IMGT	
170	WFDGNN	КЛОИ_4	Chothia	CDR-H2
171	FIWFDGNNKD		AbM	

172	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
173	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
174	IWFDGNNK		IMGT	
175	WFDGNN	КЛОН_4_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H2
176	FIWFDGNNKD		AbM	
177	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
178	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
179	IWFDGNNK		IMGT	
180	DRWDFDY	КЛОН_1	Chothia	CDR-H3
181	DRWDFDY		AbM	
182	DRWDFDY		Kabat	
183	ARDRWDFD		Contact	
184	ARDRWDFDY		IMGT	
185	DRWDFDY	КЛОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H3
186	DRWDFDY		AbM	
187	DRWDFDY		Kabat	
188	ARDRWDFD		Contact	
189	ARDRWDFDY		IMGT	
190	DKGIGFNWNYEGFDY	КЛОН_2	Chothia	CDR-H3
191	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
192	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
193	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
194	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
195	DKGIGFNWNYEGFDY	КЛОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H3
196	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	

197	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
198	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
199	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
200	DRWDFDY	КЛОИИ_3	Chothia	CDR-H3
201	DRWDFDY		AbM	
202	DRWDFDY		Kabat	
203	ARDRWDFD		Contact	
204	ARDRWDFDY		IMGT	
205	DRWDFDY	КЛОИИ_3_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H3
206	DRWDFDY		AbM	
207	DRWDFDY		Kabat	
208	ARDRWDFD		Contact	
209	ARDRWDFDY		IMGT	
210	NGVYYGSGAYVDY	КЛОИИ_4	Chothia	CDR-H3
211	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
212	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
213	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
214	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
215	NGVYYGSGAYVDY	КЛОИИ_4_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-H3
216	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
217	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
218	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
219	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
220	GFTFSIY	КЛОИИ_59	Chothia	CDR-H1
221	GFTFSIYGMH		AbM	
222	IYGMH		Kabat	
223	SIYGMH		Contact	
224	GFTFSIYG		IMGT	
225	GFAFNIY	КЛОИИ_60	Chothia	CDR-H1

226	GFAFNIYGMH		AbM	
227	IYGMH		Kabat	
228	NIYGMH		Contact	
229	GFAFNIYG		IMGT	
230	GFSLSTSGV	KJIOH_61	Chothia	CDR-H1
231	GFSLSTSGVGVG		AbM	
232	TSGVGVG		Kabat	
233	STSGVGVG		Contact	
234	GFSLSTSGVG		IMGT	
235	WYDGSN	KJIOH_59	Chothia	CDR-H2
236	VIWYDGSNKY		AbM	
237	VIWYDGSNKYYVDSVKG		Kabat	
238	WVAVIWYDGSNKY		Contact	
239	IWYDGSNK		IMGT	
240	SYDGSN	KJIOH_60	Chothia	CDR-H2
241	VISYDGSNKV		AbM	
242	VISYDGSNKVYADSVKG		Kabat	
243	WVAVISYDGSNKV		Contact	
244	ISYDGSNK		IMGT	
245	YWNDD	KJIOH_61	Chothia	CDR-H2
246	LIYWNDDKR		AbM	
247	LIYWNDDKRYSPSLKS		Kabat	
248	WLALIYWNDDKR		Contact	
249	IYWNDDK		IMGT	
250	EGNLFDY	KJIOH_59	Chothia	CDR-H3
251	EGNLFDY		AbM	
252	EGNLFDY		Kabat	
253	AREGNLFD		Contact	
254	AREGNLFDY		IMGT	
255	SGGITMVRGVFDY	KJIOH_60	Chothia	CDR-H3
256	SGGITMVRGVFDY		AbM	
257	SGGITMVRGVFDY		Kabat	
258	AKSGGITMVRGVFD		Contact	
259	AKSGGITMVRGVFDY		IMGT	
260	RRTTTVTIYYYYMDV	KJIOH_61	Chothia	CDR-H3

261	RRTTTVTIYYYYMDV		AbM	
262	RRTTTVTIYYYYMDV		Kabat	
263	AHRRTTTVTIYYYYMD		Contact	
264	AHRRTTTVTIYYYYMDV		IMGT	
300	RASQGIRNNLG	КЛОИ_1	Chothia	CDR-L1
301	RASQGIRNNLG		AbM	
302	RASQGIRNNLG		Kabat	
303	RNNLGWY		Contact	
304	QGIRNN		IMGT	
305	RASQGIRNNLG	КЛОИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L1
306	RASQGIRNNLG		AbM	
307	RASQGIRNNLG		Kabat	
308	RNNLGWY		Contact	
309	QGIRNN		IMGT	
310	RASQGISNHLA	КЛОИ_2	Chothia	CDR-L1
311	RASQGISNHLA		AbM	
312	RASQGISNHLA		Kabat	
313	SNHLAWF		Contact	
314	QGISNH		IMGT	
315	RASQGISNHLA	КЛОИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L1
316	RASQGISNHLA		AbM	
317	RASQGISNHLA		Kabat	
318	SNHLAWF		Contact	
319	QGISNH		IMGT	
320	RSSQSLLSNGYNYLD	КЛОИ_3	Chothia	CDR-L1
321	RSSQSLLSNGYNYLD		AbM	
322	RSSQSLLSNGYNYLD		Kabat	
323	LHSNGYNYLDWY		Contact	
324	QSLLSNGYNY		IMGT	

325	RSSQSLLSHNGYNYLD	КЛОИ_3_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L1
326	RSSQSLLSHNGYNYLD		AbM	
327	RSSQSLLSHNGYNYLD		Kabat	
328	LHSNGYNYLDWY		Contact	
329	QSLLSHNGYNY		IMGT	
330	RSSQSLLSHNGYNYLD	КЛОИ_4	Chothia	CDR-L1
331	RSSQSLLSHNGYNYLD		AbM	
332	RSSQSLLSHNGYNYLD		Kabat	
333	LHSNGYNYLDWY		Contact	
334	QSLLSHNGYNY		IMGT	
335	RSSQSLLSHNGYNYLD	КЛОИ_4_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L1
336	RSSQSLLSHNGYNYLD		AbM	
337	RSSQSLLSHNGYNYLD		Kabat	
338	LHSNGYNYLDWY		Contact	
339	QSLLSHNGYNY		IMGT	
340	AESSLQS	КЛОИ_1	Chothia	CDR-L2
341	AESSLQS		AbM	
342	AESSLQS		Kabat	
343	LLIYAESSLQ		Contact	
344	AE		IMGT	
345	AESSLQS	КЛОИ_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L2
346	AESSLQS		AbM	
347	AESSLQS		Kabat	
348	LLIYAESSLQ		Contact	
349	AE		IMGT	
350	AASSLQS	КЛОИ_2	Chothia	CDR-L2

351	AASSLQS		AbM	
352	AASSLQS		Kabat	
353	SLIYAASSLQ		Contact	
354	AA		IMGT	
355	AASSLQS	КЛОИ_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L2
356	AASSLQS		AbM	
357	AASSLQS		Kabat	
358	SLIYAASSLQ		Contact	
359	AA		IMGT	
360	LGSNRAS	КЛОИ_3	Chothia	CDR-L2
361	LGSNRAS		AbM	
362	LGSNRAS		Kabat	
363	LLIYLGSNRA		Contact	
364	LG		IMGT	
365	LGSNRAS	КЛОИ_3_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L2
366	LGSNRAS		AbM	
367	LGSNRAS		Kabat	
368	LLIYLGSNRA		Contact	
369	LG		IMGT	
370	LGSNRAS	КЛОИ_4	Chothia	CDR-L2
371	LGSNRAS		AbM	
372	LGSNRAS		Kabat	
373	LLIYLGSNRA		Contact	
374	LG		IMGT	
375	LGSNRAS	КЛОИ_4_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L2

376	LGSNRAS		AbM	
377	LGSNRAS		Kabat	
378	LLIYLGSNRA		Contact	
379	LG		IMGT	
380	LQDFNYPYT	КЛОИ_1	Chothia	CDR-L3
381	LQDFNYPYT		AbM	
382	LQDFNYPYT		Kabat	
383	LQDFNYPY		Contact	
384	LQDFNYPYT		IMGT	
385	LQDFNYPYT	КЛОИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L3
386	LQDFNYPYT		AbM	
387	LQDFNYPYT		Kabat	
388	LQDFNYPY		Contact	
389	LQDFNYPYT		IMGT	
390	QQYVTYPLT	КЛОИ_2	Chothia	CDR-L3
391	QQYVTYPLT		AbM	
392	QQYVTYPLT		Kabat	
393	QQYVTYPL		Contact	
394	QQYVTYPLT		IMGT	
395	QQYVTYPLT	КЛОИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L3
396	QQYVTYPLT		AbM	
397	QQYVTYPLT		Kabat	
398	QQYVTYPL		Contact	
399	QQYVTYPLT		IMGT	
400	MQALQTPRT	КЛОИ_3	Chothia	CDR-L3
401	MQALQTPRT		AbM	
402	MQALQTPRT		Kabat	
403	MQALQTPR		Contact	
404	MQALQTPRT		IMGT	

405	MQALQTPRT	КЛОИ_3_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L3
406	MQALQTPRT		AbM	
407	MQALQTPRT		Kabat	
408	MQALQTPR		Contact	
409	MQALQTPRT		IMGT	
410	MQALQTPRT	КЛОИ_4	Chothia	CDR-L3
411	MQALQTPRT		AbM	
412	MQALQTPRT		Kabat	
413	MQALQTPR		Contact	
414	MQALQTPRT		IMGT	
415	MQALQTPRT	КЛОИ_4_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Chothia	CDR-L3
416	MQALQTPRT		AbM	
417	MQALQTPRT		Kabat	
418	MQALQTPR		Contact	
419	MQALQTPRT		IMGT	
420	RASQSISSWLA	КЛОИ_59	Chothia	CDR-L1
421	RASQSISSWLA		AbM	
422	RASQSISSWLA		Kabat	
423	SSWLAWY		Contact	
424	QSISSW		IMGT	
425	RASQGIRNDLG	КЛОИ_60	Chothia	CDR-L1
426	RASQGIRNDLG		AbM	
427	RASQGIRNDLG		Kabat	
428	RNDLGWY		Contact	
429	QGIRND		IMGT	
430	RASQSVSSNLA	КЛОИ_61	Chothia	CDR-L1
431	RASQSVSSNLA		AbM	
432	RASQSVSSNLA		Kabat	
433	SSNLAWY		Contact	

434	QSVSSN		IMGT	
435	KASSLES	KJIOH_59	Chothia	CDR-L2
436	KASSLES		AbM	
437	KASSLES		Kabat	
438	LLIYKASSLE		Contact	
439	KA		IMGT	
440	AASSLHS	KJIOH_60	Chothia	CDR-L2
441	AASSLHS		AbM	
442	AASSLHS		Kabat	
443	RLIHAASSLH		Contact	
444	AA		IMGT	
445	GASTRAT	KJIOH_61	Chothia	CDR-L2
446	GASTRAT		AbM	
447	GASTRAT		Kabat	
448	LLIYGASTRA		Contact	
449	GA		IMGT	
450	QQYKSYYT	KJIOH_59	Chothia	CDR-L3
451	QQYKSYYT		AbM	
452	QQYKSYYT		Kabat	
453	QQYKSYY		Contact	
454	QQYKSYYT		IMGT	
455	LQHNRYPIT	KJIOH_60	Chothia	CDR-L3
456	LQHNRYPIT		AbM	
457	LQHNRYPIT		Kabat	
458	LQHNRYP		Contact	
459	LQHNRYPIT		IMGT	
460	QQYNNWPFT	KJIOH_61	Chothia	CDR-L3
461	QQYNNWPFT		AbM	
462	QQYNNWPFT		Kabat	
463	QQYNNWPF		Contact	
464	QQYNNWPFT		IMGT	
465	GFMFSSY	KJIOH_63	Chothia	CDR-H1
466	GFMFSSYSMN		AbM	
467	SYSMN		Kabat	
468	SSYSMN		Contact	

469	GFMFSSYS		IMGT	
470	GFTFSNY	KJIOH_64	Chothia	CDR-H1
471	GFTFSNYAMT		AbM	
472	NYAMT		Kabat	
473	SNYAMT		Contact	
474	GFTFSNYA		IMGT	
475	GFTFSNY	KJIOH_65	Chothia	CDR-H1
476	GFTFSNYAMT		AbM	
477	NYAMT		Kabat	
478	SNYAMT		Contact	
479	GFTFSNYA		IMGT	
480	GFTFSSY	KJIOH_80	Chothia	CDR-H1
481	GFTFSSYDMH		AbM	
482	SYDMH		Kabat	
483	SSYDMH		Contact	
484	GFTFSSYD		IMGT	
485	GITFSNA	KJIOH_82	Chothia	CDR-H1
486	GITFSNAWMS		AbM	
487	NAWMS		Kabat	
488	SNAWMS		Contact	
489	GITFSNAW		IMGT	
490	SSSSST	KJIOH_63	Chothia	CDR-H2
491	YISSSSSTIY		AbM	
492	YISSSSSTIYDADSVKG		Kabat	
493	WVSYISSSSSTIY		Contact	
494	ISSSSSTI		IMGT	
495	SGFGGS	KJIOH_64	Chothia	CDR-H2
496	AISGFGGSTY		AbM	
497	AISGFGGSTYYADSVKG		Kabat	
498	WVSAISGFGGSTY		Contact	
499	ISGFGGST		IMGT	
513	SGYGGS	KJIOH_65	Chothia	CDR-H2
514	AISGYGGSTY		AbM	
515	AISGYGGSTYYAASVKG		Kabat	
516	WVSAISGYGGSTY		Contact	

517	ISGYGGST		IMGT	
518	GIGGD	KJIOH_80	Chothia	CDR-H2
519	SIGIGGDTY		AbM	
520	SIGIGGDTYYPGSVKG		Kabat	
521	WVSSIGIGGDTY		Contact	
522	IGIGGDT		IMGT	
523	KSKTYGGT	KJIOH_82	Chothia	CDR-H2
524	RIKSKTYGGTTD		AbM	
525	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG		Kabat	
526	WVGRIKSKTYGGTTD		Contact	
527	IKSKTYGGTT		IMGT	
528	EAYPGYYYYNYMDV	KJIOH_63	Chothia	CDR-H3
529	EAYPGYYYYNYMDV		AbM	
530	EAYPGYYYYNYMDV		Kabat	
531	TREAYPGYYYYNYMD		Contact	
532	TREAYPGYYYYNYMDV		IMGT	
533	DHDYYAFDY	KJIOH_64	Chothia	CDR-H3
534	DHDYYAFDY		AbM	
535	DHDYYAFDY		Kabat	
536	AKDHDYYAFD		Contact	
537	AKDHDYYAFDY		IMGT	
538	DHDYYAFDY	KJIOH_65	Chothia	CDR-H3
539	DHDYYAFDY		AbM	
540	DHDYYAFDY		Kabat	
541	AKDHDYYAFD		Contact	
542	AKDHDYYAFDY		IMGT	
543	GEWDLLWYFMDV	KJIOH_80	Chothia	CDR-H3
544	GEWDLLWYFMDV		AbM	
545	GEWDLLWYFMDV		Kabat	
546	ARGEWDLLWYFMD		Contact	
547	ARGEWDLLWYFMDV		IMGT	
548	DPWNYVNYNYFMDV	KJIOH_82	Chothia	CDR-H3
549	DPWNYVNYNYFMDV		AbM	
550	DPWNYVNYNYFMDV		Kabat	
551	TTDPWNYVNYNYFMD		Contact	

552	TTDPWNYVNYNYFMDV		IMGT	
553	RASQSISSRLA	KJIOH_63	Chothia	CDR-L1
554	RASQSISSRLA		AbM	
555	RASQSISSRLA		Kabat	
556	SSRLAWY		Contact	
557	QSISSR		IMGT	
558	RASQSISSYLN	KJIOH_64	Chothia	CDR-L1
559	RASQSISSYLN		AbM	
560	RASQSISSYLN		Kabat	
561	SSYLNWY		Contact	
562	QSISSY		IMGT	
563	RASQSINSYLN	KJIOH_65	Chothia	CDR-L1
564	RASQSINSYLN		AbM	
565	RASQSINSYLN		Kabat	
566	NSYLNWY		Contact	
567	QSINSY		IMGT	
568	RASQGISSWLA	KJIOH_80	Chothia	CDR-L1
569	RASQGISSWLA		AbM	
570	RASQGISSWLA		Kabat	
571	SSWLAWY		Contact	
572	QGISSW		IMGT	
573	RASQDIRNYLA	KJIOH_82	Chothia	CDR-L1
574	RASQDIRNYLA		AbM	
575	RASQDIRNYLA		Kabat	
576	RNYLAWY		Contact	
577	QDIRNY		IMGT	
578	KASNLES	KJIOH_63	Chothia	CDR-L2
579	KASNLES		AbM	
580	KASNLES		Kabat	
581	LLIYKASNLE		Contact	
582	KA		IMGT	
583	AVSSLQS	KJIOH_64	Chothia	CDR-L2
584	AVSSLQS		AbM	
585	AVSSLQS		Kabat	
586	LLIYAVSSLQ		Contact	

587	AV		IMGT	
588	SASSLQS	KJIOH_65	Chothia	CDR-L2
589	SASSLQS		AbM	
590	SASSLQS		Kabat	
591	LLIYSASSLQ		Contact	
592	SA		IMGT	
593	AASSLQS	KJIOH_80	Chothia	CDR-L2
594	AASSLQS		AbM	
595	AASSLQS		Kabat	
596	LLIYAASSLQ		Contact	
597	AA		IMGT	
598	AASTLQS	KJIOH_82	Chothia	CDR-L2
599	AASTLQS		AbM	
600	AASTLQS		Kabat	
601	LLVYAASTLQ		Contact	
602	AA		IMGT	
603	QQYNSYSRT	KJIOH_63	Chothia	CDR-L3
604	QQYNSYSRT		AbM	
605	QQYNSYSRT		Kabat	
606	QQYNSYSR		Contact	
607	QQYNSYSRT		IMGT	
608	QSYSTPYT	KJIOH_64	Chothia	CDR-L3
609	QSYSTPYT		AbM	
610	QSYSTPYT		Kabat	
611	QSYSTPY		Contact	
612	QSYSTPYT		IMGT	
613	QSYSTPYT	KJIOH_65	Chothia	CDR-L3
614	QSYSTPYT		AbM	
615	QSYSTPYT		Kabat	
616	QSYSTPY		Contact	
617	QSYSTPYT		IMGT	
618	QQANSFPLT	KJIOH_80	Chothia	CDR-L3
619	QQANSFPLT		AbM	
620	QQANSFPLT		Kabat	
621	QQANSFPL		Contact	

622	QQANSFPLT		IMGT	
623	QNYFSVPLT	КЛОИИ_82	Chothia	CDR-L3
624	QNYFSVPLT		AbM	
625	QNYFSVPLT		Kabat	
626	QNYFSVPL		Contact	
627	QNYFSVPLT		IMGT	
628	VSGGSISGYI	КЛОИИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-H1
629	ASGFNFDDYA	КЛОИИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-H1
630	VSGFTFSSYD	КЛОИИ_80	Aho	CDR-H1
631	ASGFMFSSYS	КЛОИИ_63	Aho	CDR-H1
632	ASGFTFSNYA	КЛОИИ_64	Aho	CDR-H1
633	ASGFTFSNYA	КЛОИИ_65	Aho	CDR-H1
634	VSGITFSNAW	КЛОИИ_82	Aho	CDR-H1
635	GYIWS (SEQ ID NO: 107)	КЛОИИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-H1
636	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	КЛОИИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-H1
637	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	КЛОИИ_80	Перекрестное связывание	CDR-H1
638	SYSMN (SEQ ID NO: 467)	КЛОИИ_63	Перекрестное связывание	CDR-H1
639	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	КЛОИИ_64	Перекрестное связывание	CDR-H1

640	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	КЛОИИ_65	Перекрестное связывание	CDR-I1
641	NAWMS (SEQ ID NO: 487)	КЛОИИ_82	Перекрестное связывание	CDR-I1
642	IFYSGYTKYNPSLKSR	КЛОИИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-I2
643	ISWRSGNIGYADSVKGR	КЛОИИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-I2
644	IGIGGDTYYPGSVKGR	КЛОИИ_80	Aho	CDR-I2
645	ISSSSSTIYDADSVKGR	КЛОИИ_63	Aho	CDR-I2
646	ISGFGGSTYYADSVKGR	КЛОИИ_64	Aho	CDR-I2
647	ISGYGGSTYYAASVKGR	КЛОИИ_65	Aho	CDR-I2
648	IKSKTYGGTTDYAAPVKGR	КЛОИИ_82	Aho	CDR-I2
649	WIGYIFYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	КЛОИИ_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-I2
650	WVSGISWRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	КЛОИИ_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-I2
651	WVSSIGIGGDTY (SEQ ID NO: 521)	КЛОИИ_80	Перекрестное связывание	CDR-I2
652	WVSYISSSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	КЛОИИ_63	Перекрестное связывание	CDR-I2
653	WVSAISGFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	КЛОИИ_64	Перекрестное связывание	CDR-I2
654	WVSAISGYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	КЛОИИ_65	Перекрестное связывание	CDR-I2
655	WVGRIKSKTYGGTTD (SEQ ID NO: 526)	КЛОИИ_82	Перекрестное связывание	CDR-I2

656	DRWDFD	КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-H3
657	DKGIGFNWNYEGFD	КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-H3
658	GEWDLLWYFMD	КЛОН_80	Aho	CDR-H3
659	EAYPGYYYNYMD	КЛОН_63	Aho	CDR-H3
660	DHDYYAFD	КЛОН_64	Aho	CDR-H3
661	DHDYYAFD	КЛОН_65	Aho	CDR-H3
662	DPWNYVNYNYFMD	КЛОН_82	Aho	CDR-H3
663	DRWDFDY (SEQ ID NO: 187)	КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-H3
664	DKGIGFNWNYEGFDY (SEQ ID NO: 197)	КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-H3
665	GEWDLLWYFMDV (SEQ ID NO: 545)	КЛОН_80	Перекрестное связывание	CDR-H3
666	EAYPGYYYNYMDV (SEQ ID NO: 530)	КЛОН_63	Перекрестное связывание	CDR-H3
667	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 535)	КЛОН_64	Перекрестное связывание	CDR-H3
668	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 540)	КЛОН_65	Перекрестное связывание	CDR-H3
669	DPWNYVNYNYFMDV (SEQ ID NO: 550)	КЛОН_82	Перекрестное связывание	CDR-H3
670	ASQGIRNN	КЛОН_1_модифицированный на уровне генов	Aho	CDR-L1

		зародышевой линии		
671	ASQGISNH	КЛОИОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-L1
672	ASQGISSW	КЛОИОН_80	Aho	CDR-L1
673	ASQSISSR	КЛОИОН_63	Aho	CDR-L1
674	ASQSISSY	КЛОИОН_64	Aho	CDR-L1
675	ASQSINSY	КЛОИОН_65	Aho	CDR-L1
676	ASQDIRNY	КЛОИОН_82	Aho	CDR-L1
677	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 307)	КЛОИОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L1
678	RASQGISNHILA (SEQ ID NO: 317)	КЛОИОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L1
679	RASQGISSWILA (SEQ ID NO: 570)	КЛОИОН_80	Перекрестное связывание	CDR-L1
680	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 555)	КЛОИОН_63	Перекрестное связывание	CDR-L1
681	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 560)	КЛОИОН_64	Перекрестное связывание	CDR-L1
682	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 565)	КЛОИОН_65	Перекрестное связывание	CDR-L1
683	RASQDIRNYLA (SEQ ID NO: 575)	КЛОИОН_82	Перекрестное связывание	CDR-L1
684	AESSLQSGVPSR	КЛОИОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-L2
685	AASSLQSGVPSR	КЛОИОН_2_мод ифицированн ый на уровне	Aho	CDR-L2

		генов зародышевой линии		
686	AASSLQSGVPSR	КЛОИОН_80	Aho	CDR-L2
687	KASNLESGVPSR	КЛОИОН_63	Aho	CDR-L2
688	AVSSLQSGVPSR	КЛОИОН_64	Aho	CDR-L2
689	SASSLQSGVPSR	КЛОИОН_65	Aho	CDR-L2
690	AASTLQSGVPSR	КЛОИОН_82	Aho	CDR-L2
691	AESSLQS (SEQ ID NO: 347)	КЛОИОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L2
692	AASSLQS (SEQ ID NO: 357)	КЛОИОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L2
693	AASSLQS (SEQ ID NO: 595)	КЛОИОН_80	Перекрестное связывание	CDR-L2
694	KASNLES (SEQ ID NO: 580)	КЛОИОН_63	Перекрестное связывание	CDR-L2
695	AVSSLQS (SEQ ID NO: 585)	КЛОИОН_64	Перекрестное связывание	CDR-L2
696	SASSLQS (SEQ ID NO: 590)	КЛОИОН_65	Перекрестное связывание	CDR-L2
697	AASTLQS (SEQ ID NO: 600)	КЛОИОН_82	Перекрестное связывание	CDR-L2
698	DFNYPY	КЛОИОН_1_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-L3
699	YVITYPL	КЛОИОН_2_мод ифицированн ый на уровне генов зародышевой линии	Aho	CDR-L3
700	ANSFPL	КЛОИОН_80	Aho	CDR-L3

701	YNSYSR	КЛОН_63	Aho	CDR-L3
702	SYSTPY	КЛОН_64	Aho	CDR-L3
703	SYSTPY	КЛОН_65	Aho	CDR-L3
704	YFSVPL	КЛОН_82	Aho	CDR-L3
705	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 387)	КЛОН_1_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L3
706	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 397)	КЛОН_2_модифицированный на уровне генов зародышевой линии	Перекрестное связывание	CDR-L3
707	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 620)	КЛОН_80	Перекрестное связывание	CDR-L3
708	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 605)	КЛОН_63	Перекрестное связывание	CDR-L3
709	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 610)	КЛОН_64	Перекрестное связывание	CDR-L3
710	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 615)	КЛОН_65	Перекрестное связывание	CDR-L3
711	QNYFSVPLT (SEQ ID NO: 625)	КЛОН_82	Перекрестное связывание	CDR-L3
712	X1-Y-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, D или S; X2 представляет собой Y, A или D; X3 представляет собой W или M; и X4 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 712)	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5, где X1 представляет собой G, D, N или S; X2 представляет собой Y или A; X3 представляет собой Y, A, S, W или D; X4 представляет собой W или M; и X5 представляет собой N, T, S или H (SEQ ID NO: 713)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-H1
714	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y, где X1 представляет собой G или F; X2 представляет собой S, N или T; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D;	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-H1

	и X5 представляет собой G, D или S (SEQ ID NO: 714)			
715	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой G, F или I; X2 представляет собой S, N, T или M; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D, S или N; и X6 представляет собой Y или A (SEQ ID NO: 715)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-H1
716	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8, где X1 представляет собой G или F; X2 представляет собой S, N или T; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D или S; X6 представляет собой Y, A или D; X7 представляет собой W или M; и X8 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 716)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-H1
717	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, где X1 представляет собой G, F или I; X2 представляет собой S, N, T или M; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D, S или N; X6 представляет собой Y или A; X7 представляет собой Y, A, D, S или W; X8 представляет собой W или M; и X9 представляет собой S, H, N или T (SEQ ID NO: 717)	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-H1
718	X1-X2-Y-X3-X4-X5, где X1 представляет собой S или D; X2 представляет собой G, D или S; X3 представляет собой Y, A или D; X4 представляет собой W или M; и X5 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 718)	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-H1
719	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой S или D; X2 представляет собой G, D, N или S; X3 представляет собой Y или A; X4 представляет собой Y, A, S, W или D; X5 представляет собой W или M; и X6 представляет собой N, T, S или H (SEQ ID NO: 719)	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-H1

720	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6, где X1 представляет собой G или F; X2 представляет собой S, N или T; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D или S; и X6 представляет собой Y, A или D (SEQ ID NO: 720)	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-H1
721	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 представляет собой G, F или I; X2 представляет собой S, N, T или M; X3 представляет собой I или F; X4 представляет собой S или D; X5 представляет собой G, D, S или N; X6 представляет собой Y или A; и X7 представляет собой Y, A, D, S или W (SEQ ID NO: 721)	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-H1
722	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-Y-X7, где X1 представляет собой V или A; X2 представляет собой G или F; X3 представляет собой S, N или T; X4 представляет собой I или F; X5 представляет собой S или D; X6 представляет собой G, D или S; и X7 представляет собой Y, A или D (SEQ ID NO: 722)	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-H1
723	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8, где X1 представляет собой V или A; X2 представляет собой G, F или I; X3 представляет собой S, N, T или M; X4 представляет собой I или F; X5 представляет собой S или D; X6 представляет собой G, D, S или N; X7 представляет собой Y или A; и X8 представляет собой Y, A, D, S или W (SEQ ID NO: 723)	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-H1
712	X1-Y-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, D или S; X2 представляет собой Y, A или D; X3 представляет собой W или M; и X4 представляет собой S или H (SEQ ID NO: 712)	Консенсус_1	на основании перекрестног о связывания	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5, где X1 представляет собой G, D, N или S; X2 представляет собой Y или A; X3 представляет собой Y, A, S, W или D; X4 представляет собой W или M; и X5	Консенсус_2	на основании перекрестног о связывания	CDR-H1

	представляет собой N, T, S или H (SEQ ID NO: 713)			
724	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12, где X1 представляет собой Y, G или S; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W или I; X4 представляет собой Y, R или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N или D; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G или Y; X9 представляет собой N, A или P; и X10 представляет собой P, D или G; X11 представляет собой L или V; и X12 представляет собой S или G (SEQ ID NO: 724)	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-H2
725	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15, где X1 представляет собой Y, G, S, A или R; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W, I, S, G или T; X4 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой Y, N, D, T или S; X8 представляет собой T или I; X9 представляет собой K, G, Y или D; X10 представляет собой Y или D; X11 представляет собой N, A или P; и X12 представляет собой P, D, G или A; X13 представляет собой S или P; X14 представляет собой L или V; и X15 представляет собой S или G (SEQ ID NO: 725)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-H2
726	X1-X2-X3-X4-G-X5, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W или I; X3 представляет собой Y, R или отсутствует; X4 представляет собой S или G; и X5 представляет собой Y, N или D (SEQ ID NO: 726)	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-H2

727	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W, G, S, I или T; X3 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X4 представляет собой S или G; X5 представляет собой G или S; и X6 представляет собой Y, N, D, T или S (SEQ ID NO: 727)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-H2
728	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8, где X1 представляет собой Y, G или S; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W или I; X4 представляет собой Y, R или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N или D; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G или Y (SEQ ID NO: 728)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-H2
729	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, где X1 представляет собой Y, G, S, A или R; X2 представляет собой S, G или отсутствует; X3 представляет собой F, W, I, S, G или T; X4 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой G или S; X7 представляет собой Y, N, D, T или S; X8 представляет собой T или I; X9 представляет собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 729)	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G или S; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W или I; X6 представляет собой Y, R или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой Y, N или D; X9 представляет собой T или I; X10 представляет собой K, G или Y (SEQ ID NO: 730)	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-H2

731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G, S, A или R; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W, I, S, G или T; X6 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой G или S; X9 представляет собой Y, N, D, T или S; X10 представляет собой T или I; X10 представляет собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 731)	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-H2
732	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W или I; X3 представляет собой Y, R или отсутствует; X4 представляет собой G или S; X5 представляет собой Y, N или D; и X6 представляет собой T или I (SEQ ID NO: 732)	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-H2
733	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W, I, S, G или T; X3 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X4 представляет собой G или S; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N, D, T или S; и X7 представляет собой T или I (SEQ ID NO: 733)	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-H2
734	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7-Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W или I; X3 представляет собой Y, R или отсутствует; X4 представляет собой G или S; X5 представляет собой Y, N или D; X6 представляет собой T или I; X7 представляет собой K, G или Y; X8 представляет собой N, A или P; X9 представляет собой P, D или G; X10 представляет собой	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-H2

	Log V; и X11 представляет собой G или S (SEQ ID NO: 734)			
735	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R, где X1 представляет собой S, G или отсутствует; X2 представляет собой F, W, I, S, G или T; X3 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X4 представляет собой G или S; X5 представляет собой G или S; X6 представляет собой Y, N, D, T или S; X7 представляет собой T или I; X8 представляет собой K, G, Y или D; X9 представляет собой Y или D; X10 представляет собой N, A или P; X11 представляет собой P, D, G или A; X12 представляет собой S или P; X13 представляет собой L или V; и X14 представляет собой G или S (SEQ ID NO: 735)	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G или S; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W или I; X6 представляет собой Y, R или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой Y, N или D; X9 представляет собой T или I; X10 представляет собой K, G или Y (SEQ ID NO: 730)	Консенсус_1	на основании перекрестного связывания	CDR-H2
731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, где X1 представляет собой I или V; X2 представляет собой G или S; X3 представляет собой Y, G, S, A или R; X4 представляет собой S, G или отсутствует; X5 представляет собой F, W, I, S, G или T; X6 представляет собой Y, R, S, F или отсутствует; X7 представляет собой G или S; X8 представляет собой G или S; X9 представляет собой Y, N, D, T или S; X10 представляет собой T	Консенсус_2	на основании перекрестного связывания	CDR-H2

	или I; X10 представляет собой K, G, Y или D (SEQ ID NO: 731)			
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; X14 представляет собой M или отсутствует; и X15 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-H3

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; X14 представляет собой M или отсутствует; и X15 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-H3

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; X14 представляет собой M или отсутствует; и X15 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-H3

738	<p>A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D, где X1 представляет собой K или R; X2 представляет собой D или отсутствует; X3 представляет собой R, K или G; X4 представляет собой G, E или отсутствует; X5 представляет собой I, W или отсутствует; X6 представляет собой G, D или отсутствует; X7 представляет собой F, L или отсутствует; X8 представляет собой N, L или отсутствует; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y или отсутствует; X11 представляет собой D, E или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; и X13 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 738)</p>	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-H3
739	<p>X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D, где X1 представляет собой A или T; X2 представляет собой K, R или T; X3 представляет собой D или отсутствует; X4 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X5 представляет собой G, E, W или отсутствует; X6 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X7 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X8 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X9 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X10 представляет собой W или Y; X11 представляет собой N, Y или отсутствует; X12 представляет собой Y, A или отсутствует; X13 представляет собой D, E, N или отсутствует; X14 представляет собой G или отсутствует; X15 представляет собой F или Y; и X16 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 739)</p>	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-H3

740	<p>A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14, где X1 представляет собой K или R; X2 представляет собой D или отсутствует; X3 представляет собой R, K или G; X4 представляет собой G, E или отсутствует; X5 представляет собой I, W или отсутствует; X6 представляет собой G, D или отсутствует; X7 представляет собой F, L или отсутствует; X8 представляет собой N, L или отсутствует; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y или отсутствует; X11 представляет собой D, E или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой M или отсутствует; и X14 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 740)</p>	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-H3
741	<p>X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17, где X1 представляет собой A или T; X2 представляет собой K, R или T; X3 представляет собой D или отсутствует; X4 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X5 представляет собой G, E, W или отсутствует; X6 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X7 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X8 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X9 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X10 представляет собой W или Y; X11 представляет собой N, Y или отсутствует; X12 представляет собой Y, A или отсутствует; X13 представляет собой D, E, N или отсутствует; X14 представляет собой G или отсутствует; X15 представляет собой F или Y; X16 представляет собой M или отсутствует; и X17 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 741)</p>	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-H3

742	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; и X12 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 742)	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-H3
743	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; и X14 представляет собой M или отсутствует (SEQ ID NO: 743)	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-H3

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K или G; X3 представляет собой G, E или отсутствует; X4 представляет собой I, W или отсутствует; X5 представляет собой G, D или отсутствует; X6 представляет собой F, L или отсутствует; X7 представляет собой N, L или отсутствует; X8 представляет собой N, Y или отсутствует; X9 представляет собой Y или отсутствует; X10 представляет собой D, E или отсутствует; X11 представляет собой G или отсутствует; X12 представляет собой M или отсутствует; и X13 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 736)	Консенсус_1	на основании перекрестног о связывания	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, где X1 представляет собой D или отсутствует; X2 представляет собой R, K, G, P или отсутствует; X3 представляет собой G, E, W или отсутствует; X4 представляет собой I, W, A, N или отсутствует; X5 представляет собой G, D, Y или отсутствует; X6 представляет собой F, L, P, H, V или отсутствует; X7 представляет собой N, L, G, D или отсутствует; X8 представляет собой W или Y; X9 представляет собой N, Y или отсутствует; X10 представляет собой Y, A или отсутствует; X11 представляет собой D, E, N или отсутствует; X12 представляет собой G или отсутствует; X13 представляет собой F или Y; X14 представляет собой M или отсутствует; и X15 представляет собой Y или V (SEQ ID NO: 737)	Консенсус_2	на основании перекрестног о связывания	CDR-H3
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-L1

	или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)			
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-L1
746	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; X4 представляет собой G или A; и X5 представляет собой Y или F (SEQ ID NO: 746)	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-L1
747	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, где X1 представляет собой R, S или N; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H, W, R или Y; X4 представляет собой	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-L1

	G, A или N; и X5 представляет собой Y или F (SEQ ID NO: 747)			
748	Q-G-I-X1-X2-X3, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; и X3 представляет собой N, H или W (SEQ ID NO: 748)	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-L1
749	Q-X1-I-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; и X4 представляет собой N, H, W, R или Y (SEQ ID NO: 749)	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-L1
750	A-S-Q-G-I-X1-X2-X3, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; и X3 представляет собой N, H или W (SEQ ID NO: 750)	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-L1
751	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; и X4 представляет собой N, H, W, R или Y (SEQ ID NO: 751)	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, где X1 представляет собой R или S; X2 представляет собой N или S; X3 представляет собой N, H или W; и X4 представляет собой G или A (SEQ ID NO: 744)	Консенсус_1	на основании перекрестного связывания	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, где X1 представляет собой G, S или D; X2 представляет собой R, S или N; X3 представляет собой N или S; X4 представляет собой N, H, W, R или Y; и X5 представляет собой G, A или N (SEQ ID NO: 745)	Консенсус_2	на основании перекрестного связывания	CDR-L1
752	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-L2

753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-L2
754	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q, где X1 представляет собой L или S; и X2 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 754)	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-L2
755	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5-L-X6, где X1 представляет собой L или S; X2 представляет собой I или V; X3 представляет собой A, K или S; X4 представляет собой A, E или V; X5 представляет собой S, N или T; и X6 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 755)	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-L2
756	A-X1, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 756)	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-L2
757	X1-X2, где X1 представляет собой A, K или S; и X2 представляет собой A, E или V (SEQ ID NO: 757)	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-L2
758	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P-S-R, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 758)	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-L2
759	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 759)	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, где X1 представляет собой A или E (SEQ ID NO: 752)	Консенсус_1	на основании перекрестного связывания	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, где X1 представляет собой A, K или S; X2 представляет собой A, E или V; X3 представляет собой S, N или T; и X4 представляет собой Q или E (SEQ ID NO: 753)	Консенсус_2	на основании перекрестного связывания	CDR-L2

760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)	Консенсус_1	на основании Kabat	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	Консенсус_2	на основании Kabat	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)	Консенсус_1	на основании Chothia	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	Консенсус_2	на основании Chothia	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)	Консенсус_1	на основании AbM	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или	Консенсус_2	на основании AbM	CDR-L3

	S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)			
762	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 762)	Консенсус_1	на основании Contact	CDR-L3
763	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO: 763)	Консенсус_2	на основании Contact	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)	Консенсус_1	на основании IMGT	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	Консенсус_2	на основании IMGT	CDR-L3
764	X1-X2-X3-X4-P-X5, где X1 представляет собой D, Y или A; X2 представляет собой F, V или N; X3 представляет собой N, T или S; X4 представляет собой Y или F; X5 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 764)	Консенсус_1	на основании Aho	CDR-L3
765	X1-X2-X3-X4-X5-X6, где X1 представляет собой D, Y, A или S; X2 представляет собой F, V, N или Y; X3 представляет собой N, T или S; X4 представляет собой Y, F, T или V; X5 представляет	Консенсус_2	на основании Aho	CDR-L3

	собой P или S; X6 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO: 765)			
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y или A; X3 представляет собой F, V или N; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y или F; X6 представляет собой Y или L (SEQ ID NO: 760)	Консенсус_1	на основании перекрестного связывания	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, где X1 представляет собой L или Q; X2 представляет собой D, Y, A или S; X3 представляет собой F, V, N или Y; X4 представляет собой N, T или S; X5 представляет собой Y, F, T или V; X6 представляет собой P или S; X7 представляет собой Y, L или R (SEQ ID NO 761)	Консенсус_2	на основании перекрестного связывания	CDR-L3
500	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK	КОНСТАНТ НЫЙ_L234A _L235A		
501	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELEGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR	КОНСТАНТ НЫЙ_L235E		

	WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK			
502	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_L234A _L235A_G23 7A		
503	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_L234A _L235E_G237 A		
504	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALA APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_L234A _L235A_P329 A		

505	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALA APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_L234A _L235A_P329 G		
506	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALA APIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_P329A		
507	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEEFGGPSVFLFPPKP DTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_L234E _L235F_P331 S		

508	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVAVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_D265A _N297G		
509	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSPGK	КОНСТАНТ НЬИЙ_N297G		
510	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVVFSCSVMHEALHNHYTQ KLSLSLGLK	КОНСТАНТ НЬИЙ_S228P		

511	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK	КОХСТАХТ НБЙЙ_S228P_ L235E		
512	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK	КОХСТАХТ НБЙЙ_S228P_ F234A_L235 A		

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-139, 220-234, 465-489, 628-641 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-179, 235-249, 490-499, 513-527, 642-655 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-219, 250-264, 528-552, 656-669 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-339, 420-434, 553-577, 670-683 и 744-751;

(d) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-379, 435-449, 578-602, 684-697 и 752-759; и/или

(e) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-419, 450-464, 603-627, 698-711 и 760-765.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-109, 628, 635 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-149, 642, 649 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-189, 656, 663 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-309, 670, 677 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-349, 684, 691 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-389, 698, 705 и 760-765.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 100-104;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 140-144;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 180-184;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 300-304;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 340-344; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 380-384.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 105-109, 628, 635 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 145-149, 642, 649 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 185-189, 656, 663 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 305-309, 670, 677 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 345-349, 684, 691 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 385-389, 698, 705 и 760-765.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что: **Error! Reference source not found.**

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1 и 2; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 4.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим одну или более аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 6, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим:

**Error! Reference source not found.**(i) любую аминокислоту в CD30L, выбранную из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64;

(ii) любые две аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64;

(iii) любые три аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64;

(iv) любые четыре аминокислоты в CD30L, выбранные из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64;

(ii) любые пять аминокислот в CD30L, выбранных из группы, состоящей из K16, S21, R30, K48, R63 и Y64; или

(ii) K16, S21, R30, K48, R63 и Y64 в CD30L;

причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывает CD30L, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с эпитопом, содержащим K16 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 8, отличающийся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит S21 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 8 или п. 9, отличающийся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит R30 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34. **Error! Reference source not found.**

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 8-10, отличающийся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит K48 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 8-11, отличающийся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит R63 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 8-12, отличающийся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит Y64 в CD30L, причем указанные аминокислоты пронумерованы в соответствии с аминокислотной последовательностью CD30L, изложенной в SEQ ID NO:34.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 6-13, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-119, 629, 636 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-159, 643, 650 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-199, 657, 664 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-319, 671, 678 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-359, 685, 692 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-399, 699, 706 и 760-765.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 6-13, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 110-114;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 150-154;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 190-194;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 310-314;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 350-354; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 390-394.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 6-13, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 115-119, 629, 636 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 155-159, 643, 650 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 195-199, 657, 664 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 315-319, 671, 678 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 355-359, 685, 692 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 395-399, 699, 706 и 760-765.

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1, пп. 6-13 и пп. 14-16, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 5 и 6; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 7 и 8.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-129 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-169 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-209 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-329 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-369 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-409 и 760-765.

19. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 18, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 120-124;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 160-164;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 200-204;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 320-324;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 360-364; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 400-404.

20. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 18, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 125-129 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 165-169 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 205-209 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 325-329 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 365-369 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 405-409 и 760-765.

21. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 18-20, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 9 и 10; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 11 и 12.

22. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-139 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-179 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-219 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-339 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-379 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-419 и 760-765.

23. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 22, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 130-134;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 170-174;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 210-214;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 330-334;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 370-374; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 410-414.

24. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 22, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 135-139 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 175-179 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 215-219 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 335-339 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 375-379 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 415-419 и 760-765.

25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 22-24, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 13 и 14; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 15 и 16.

26. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 220-224 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 235-239 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 250-254 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 420-424 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 435-439 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 450-454 и 760-765.

27. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 26, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 17; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 18.

28. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 225-229 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 240-244 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 255-259 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 425-429 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 440-444 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 455-459 и 760-765.

29. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 28, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 19; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 20.

30. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 230-234 и 712-723;

(b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 245-249 и 724-735;

(c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 260-264 и 736-743;

(d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 430-434 и 744-751;

(e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 445-449 и 752-759; и/или

(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 460-464 и 760-765.

31. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 30, содержащий переменную область тяжелой цепи иммуноглобулина и переменную область легкой цепи иммуноглобулина, отличающийся тем, что:

(a) указанная переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 21; и/или

(b) указанная переменная область легкой цепи иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 22.

32. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 465-469, 631, 638 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 490-494, 645, 652 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 528-532, 659, 666 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 553-557, 673, 680 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 578-582, 687, 694 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 603-607, 701, 708 и 760-765; (ii)

(a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 470-474, 632, 639 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 495-499, 646, 653 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 533-537, 660, 667 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 558-562, 674, 681 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 583-587, 688, 695 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 608-612, 702, 709 и 760-765; (iii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 475-479, 633, 640 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 513-517, 647, 654 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 538-542, 661, 668 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 563-567, 675, 682 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 588-592, 689, 696 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 613-617, 703, 710, и 760-765; (iv) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 480-484, 630, 637 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 518-522, 644, 651 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 543-547, 658, 665 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 568-572, 672, 679 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 593-597, 686, 693 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 618-622, 700, 707, и 760-765; или (v) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 485-489, 634, 641 и 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 523-527, 648, 655 и 724-735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 548-552, 662, 669 и 736-743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 573-577, 676, 683 и 744-751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 598-602, 690, 697 и 752-759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 623-627, 704, 711 и 760-765.

33. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1 и пп. 6-13, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 712-723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную







(f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 761;

(xvi) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 722; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 734; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 742; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 750; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 758; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 764; или (xvii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 723; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 735; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 743; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 751; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 759; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 765.

34. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4 и п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 635; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 649; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 663; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 677; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 691; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 705;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 107; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 147; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 187; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 307; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 347; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 387;

(iii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 105; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 145; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 185; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 305; (e) CDR-L2,

содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 345; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 385;

(iv) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 106; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 146; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 186; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 306; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 346; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 386;

(v) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 108; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 148; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 188; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 308; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 348; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 388;

(vi) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 109; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 149; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 189; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 309; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 349; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 389; или (vii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 628; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 642; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 656; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 670; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 684; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 698.

35. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из п. 1, пп. 6-16 и п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 636; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 650; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 664; (d) CDR-L1, содержащий



аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 319; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 359; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 399; или (vii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 629; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 643; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 657; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 671; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 685; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 699.

36. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 637; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 651; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 665; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 679; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 693; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 707;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 482; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 520; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 545; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 570; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 595; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 620;

(iii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 480; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 518; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 543; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 568; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 593; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 618;

(iv) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 481; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 519; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную

последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 544; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 594; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 619;

(v) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 483; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 521; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 546; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 571; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 596; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 621;

(vi) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 484; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 522; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 547; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 572; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 597; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 622; или (vii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 630; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 644; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 658; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 672; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 686; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 700.

37. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 638; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 652; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 666; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 680; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 694; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 708;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 467; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность,



последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 659; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 673; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 687; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 701.

38. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 639; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 653; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 667; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 681; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 695; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 709;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 472; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 497; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 535; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 560; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 585; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 610;

(iii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 470; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 495; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 533; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 558; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 583; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 608;

(iv) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 471; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 496; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 534; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 559; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 584; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 609;

(v) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 473; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 498; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 536; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 561; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 586; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 611;

(vi) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 474; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 499; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 537; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 562; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 587; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 612; или

(vii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 632; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 646; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 660; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 674; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 688; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 702.

39. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 640; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 654; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 668; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 682; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 696; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 710;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 477; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 515; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 540; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 565; (e) CDR-L2,



содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 689; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 703.

40. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или п. 33, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 641; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 655; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 669; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 683; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 697; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 711;

(ii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 487; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 525; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 550; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 575; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 600; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 625;

(iii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 485; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 523; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 548; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 573; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 598; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 623;

(iv) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 486; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 524; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 549; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 574; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 599; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 624;

(v) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность,

изложенную в SEQ ID NO: 526; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 551; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 576; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 601; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 626;

(vi) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 489; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 527; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 552; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 577; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 602; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 627; или

(vii) (a) CDR-H1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 634; (b) CDR-H2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 648; (c) CDR-H3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 662; (d) CDR-L1, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 676; (e) CDR-L2, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 690; и/или (f) CDR-L3, содержащий аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 704.

41. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-40, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: (i) (a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 и 31; и/или (b) переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 и 30;

(ii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 1; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 3;

(iii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 2; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую



имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 26;

(xii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 27; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 28;

(xiii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 30; или

(xiv) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере примерно 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с SEQ ID NO: 32.

42. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1, 33 и 41, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 и 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 и 30;

(ii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 1; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 3;

(iii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 2; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 4;

(iv) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 5; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 7;

(v) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 6; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 8;

(vi) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 9; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 11;

(vii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 10; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 12;

(viii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 13; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 15;

(ix) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 14; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 16;

(x) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 23; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 24;

(xi) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 25; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 26;

(xii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 27; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 28;

(xiii) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 29; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 30; или

(xiv) (a) VH, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 31; и/или (b) VL, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 32.

43. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-42, также содержащий константную область IgG.

44. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-43, также содержащий константную область IgG, обеспечивающую сниженную функцию антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ) по сравнению с IgG человека и/или сниженную комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) по сравнению с IgG человека.

45. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 43 или п. 44, отличающийся тем, что указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, имеющую 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 или 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью, изложенной в любой из SEQ ID NO: 500-512.

46. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 43-45, отличающийся тем, что указанная константная область содержит аминокислотную последовательность, изложенную в любой из SEQ ID NO: 500-512.

47. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-46, также содержащий константную область, имеющую вариант аминокислотной последовательности, соответствующий (a) 297A, 297Q, 297G или 297D, (b) 279F, 279K или 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R или 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N или 237R, (f) 234A, 234V или 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q или 327T, (j) 329A, 329G, 329Y или 329R (k) 331S, (l) 236F или 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W или 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T или 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R или 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y или 265A, (t) 267G, 267H, 267I или 267K, (u) 268K, (v) 269N или 269Q, (w) 270A, 270G, 270M или 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G или 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G или 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E или 339L, (ii) 343I или 343V, (jj) 373A, 373G или 373S, (kk) 376E, 376W или 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D или 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M или 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H или 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T или 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A и L235A, (ww) L234A, L235A и G237A, (xx) L234A, L235A и P329G, (yy) L234F, L235E и P331S, (zz) L234A, L235E и G237A, (aaa) L234A, L235E, G237A и P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S и P331S, (ccc) L234A, L235A и P329A, (ddd) G236R и L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A и N297A, (jjj) D265A и N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A или P331S или (nnn) любой комбинации (a) - (mmm) согласно нумерации ЕС.

48. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-47, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело IgG.

49. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 48, отличающийся тем, что указанное антитело IgG представляет собой IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

50. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-49, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является человеческим, химерным или гуманизированным.

51. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-50, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab,  $F(ab')_2$ , однодоменное антитело или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

52. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-51, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой биспецифичное или полиспецифичное антитело.

53. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывает один или более аминокислотных остатков CD30L, которые взаимодействуют с CD30.

54. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-53, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30.

55. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-53, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент блокирует связывающее взаимодействие между CD30L и CD30.

56. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 54 или п. 55, отличающийся тем, что указанное ингибирование или блокирование определяют в ИФА, клеточном анализе связывания с CD30L-экспрессирующими клетками или анализе методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR).

57. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-56, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с CD30L.

58. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-57, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (i) ингибирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе, (ii) ингибирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе или (iii) как (i), так и (ii).

59. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-57, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (i) блокирует секрецию интерлейкина-8 в клеточном анализе, (ii) блокирует секрецию интерлейкина-6 в клеточном анализе или (iii) как (i), так и (ii).

60. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 58 или п. 59, отличающийся тем, что указанный клеточный анализ представляет собой двойной клеточный анализ с клеткой, экспрессирующей CD30, и клеткой, экспрессирующей CD30L.

61. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-60, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с (i) CD30L человека, (ii) CD30L яванского макака или (iii) как CD30L человека, так и CD30L яванского макака.

62. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) не более 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 пМ.

63. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-62, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с CD30L с константой скорости ассоциации ( $k_{on}$ ) по меньшей мере  $0,1 \times 10^6$ ,  $0,2 \times 10^6$ ,  $0,3 \times 10^6$ ,  $0,4 \times 10^6$ ,  $0,5 \times 10^6$ ,  $0,6 \times 10^6$ ,  $0,7 \times 10^6$ ,  $0,8 \times 10^6$ ,  $0,9 \times 10^6$ ,  $1,0 \times 10^6$ ,  $1,1 \times 10^6$ ,  $1,2 \times 10^6$ ,  $1,3 \times 10^6$ ,  $1,4 \times 10^6$ ,  $1,5 \times 10^6$  или  $1,55 \times 10^6$   $M^{-1}c^{-1}$ .

64. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

связывается с CD30L с константой скорости диссоциации ( $k_{off}$ ) не более чем  $1,4 \times 10^{-4}$ ,  $1,41 \times 10^{-4}$ ,  $1,5 \times 10^{-4}$ ,  $1,6 \times 10^{-4}$ ,  $1,7 \times 10^{-4}$ ,  $1,8 \times 10^{-4}$ ,  $1,9 \times 10^{-4}$ ,  $2,0 \times 10^{-4}$ ,  $2,1 \times 10^{-4}$ ,  $2,2 \times 10^{-4}$ ,  $2,3 \times 10^{-4}$ ,  $2,4 \times 10^{-4}$ ,  $2,5 \times 10^{-4}$ ,  $2,6 \times 10^{-4}$ ,  $2,7 \times 10^{-4}$ ,  $2,8 \times 10^{-4}$ ,  $2,9 \times 10^{-4}$ ,  $3,0 \times 10^{-4}$ ,  $3,1 \times 10^{-4}$ ,  $3,2 \times 10^{-4}$ ,  $3,3 \times 10^{-4}$ ,  $3,4 \times 10^{-4}$  или  $3,5 \times 10^{-4}$  с<sup>-1</sup>.

65. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-64, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

66. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-65, отличающийся тем, что указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

67. Нуклеиновая кислота, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66.

68. Клетка, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66 или нуклеиновую кислоту по п. 67.

69. Клетка по п. 68, отличающаяся тем, что указанная клетка представляет собой эукариотическую клетку.

70. Клетка по п. 68, отличающаяся тем, что указанная клетка представляет собой прокариотическую клетку.

71. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66 для применения в способе ингибирования связывания CD30L с CD30.

72. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66 для применения в способе ингибирования активации передачи сигналов CD30 в клетке.

73. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66 для применения в способе ингибирования активации, экспрессии и/или секреции провоспалительного цитокинового белка.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанный провоспалительный цитокиновый белок представляет собой интерлейкин-8 и/или интерлейкин-6.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что указанный интерлейкин-8 экспрессируется или высвобождается Т-лимфоцитом.

76. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-66 для применения в лечении аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом.

77. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения по п. 76, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника.

78. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения по п. 77, отличающийся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

79. Способ лечения или облегчения аутоиммунного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, отличающийся тем, что указанный способ включает введение

указанному индивидууму антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-66, что обеспечивает лечение или облегчение указанного аутоиммунного заболевания.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

82. Способ ингибирования и/или снижения связывания CD30L с CD30 у индивидуума, пораженного воспалительным или аутоиммунным нарушением, отличающийся тем, что указанный способ включает введение индивидууму, пораженному указанным воспалительным или аутоиммунным нарушением, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-66, что обеспечивает ингибирование и/или снижение связывания CD30L с CD30.

83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что указанный индивидуум поражен аутоиммунным заболеванием.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

86. Способ уменьшения и/или ингибирования воспаления у индивидуума, отличающийся тем, что указанный способ включает введение указанному индивидууму антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-66, что обеспечивает уменьшение и/или ингибирование воспаления.

87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что уменьшение и/или ингибирование воспаления включает уменьшение величины экспрессии или секреции провоспалительного цитокина у индивидуума или в ткани индивидуума по 86.

88. Способ по п. 86 или п. 87, отличающийся тем, что уменьшение и/или ингибирование воспаления включает уменьшение величины экспрессии или секреции провоспалительного цитокина Т-лимфоцитом индивидуума.

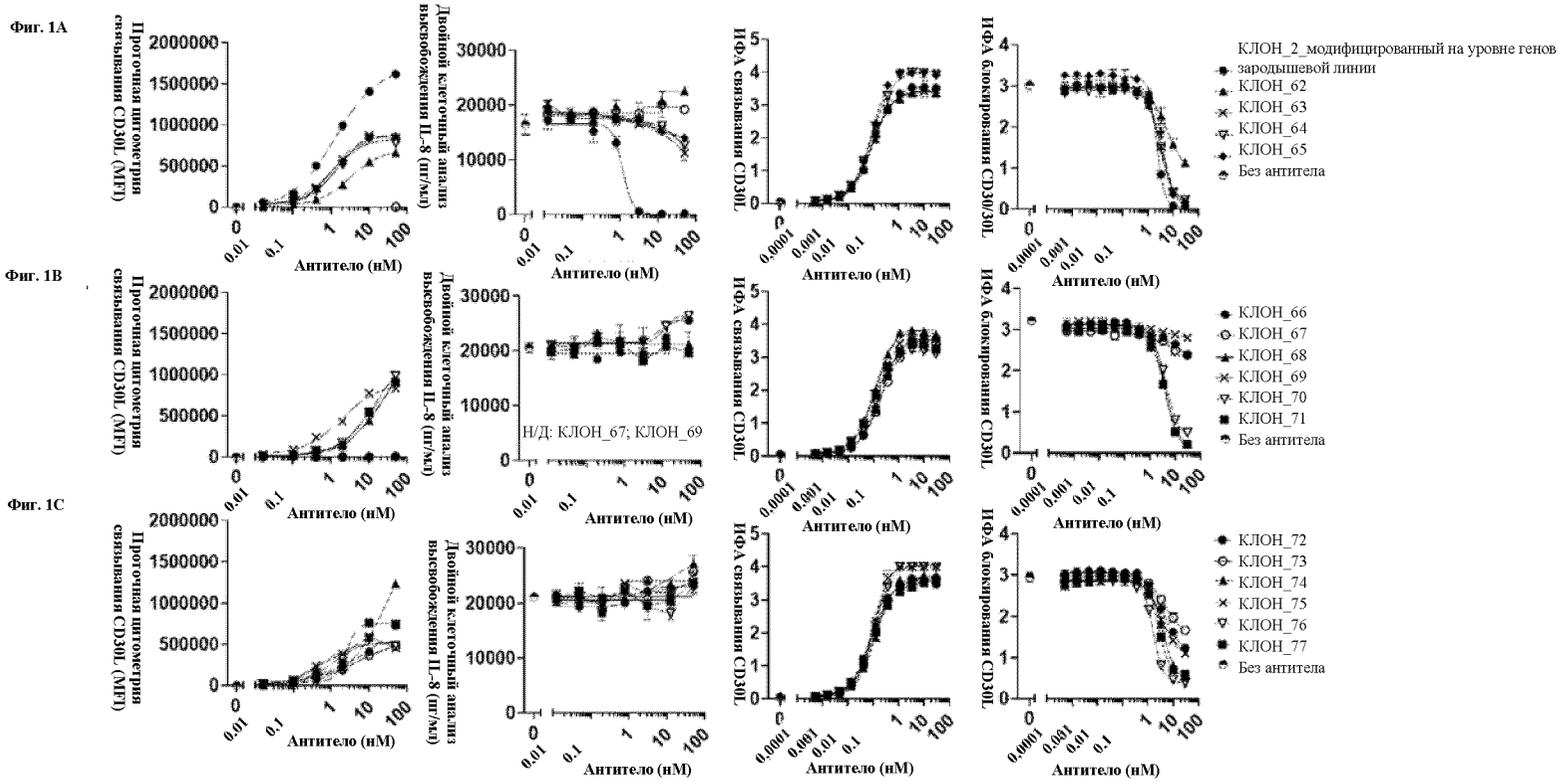
89. Способ по п. 87 или п. 88, отличающийся тем, что указанный провоспалительный цитокин включает интерлейкин-8.

90. Способ по любому из пп. 86-89, отличающийся тем, что указанный индивидуум имеет аутоиммунное заболевание.

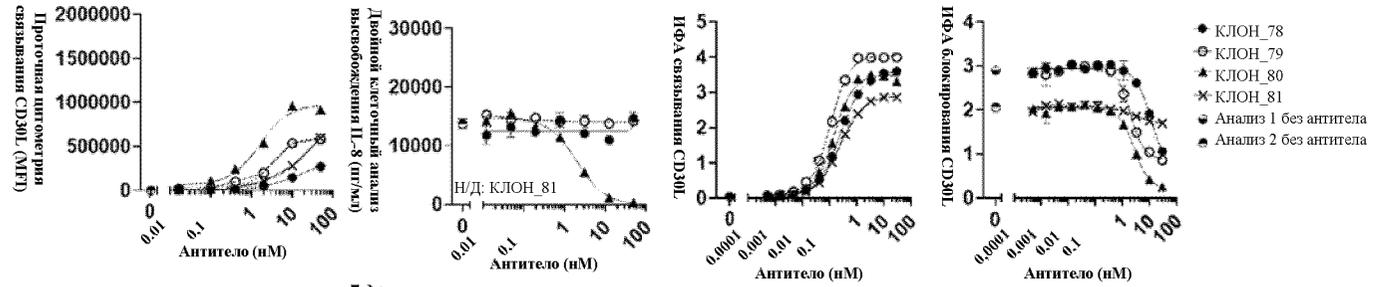
91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание представляет собой синдром раздраженного кишечника.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный синдром раздраженного кишечника включает язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК).

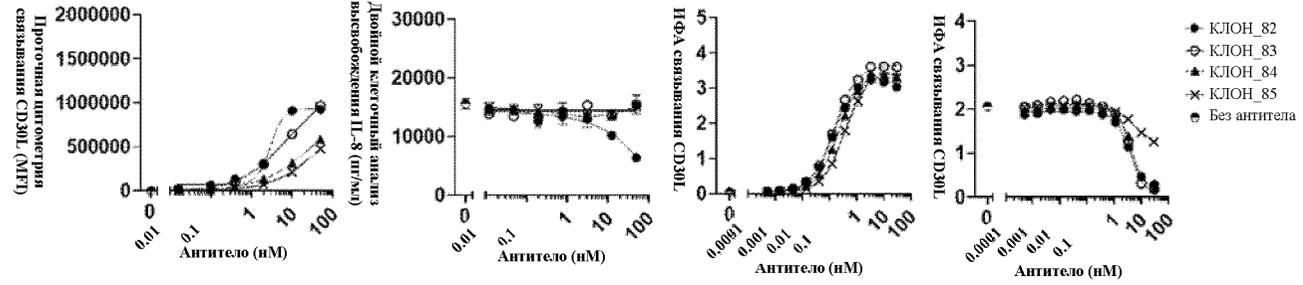
По доверенности

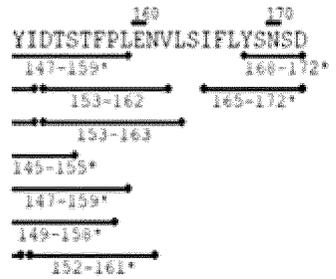
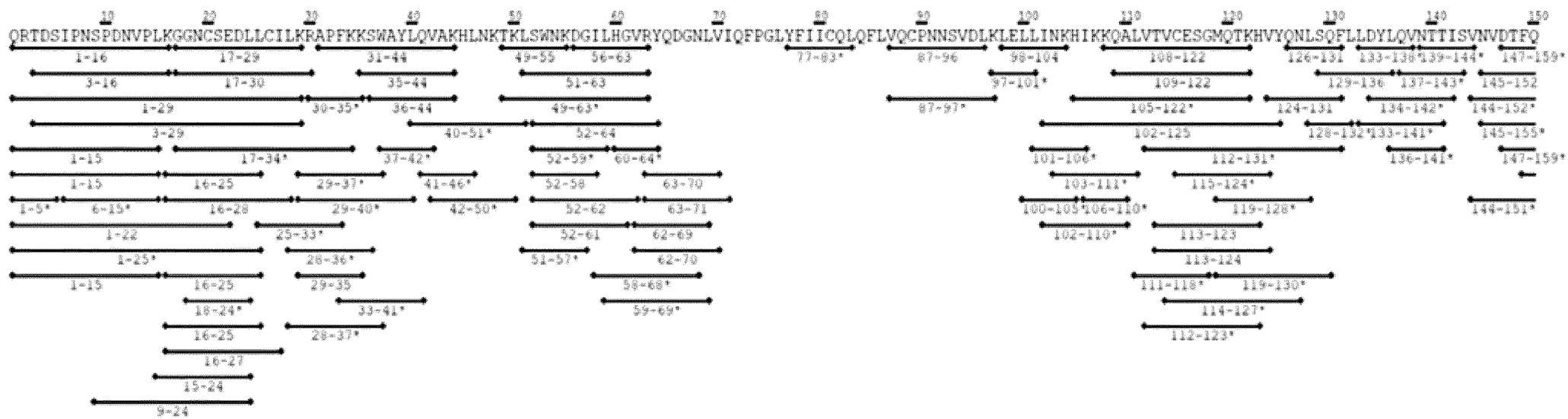


Фиг. 1D

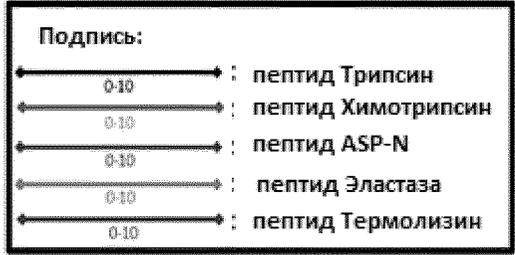


Фиг. 1E





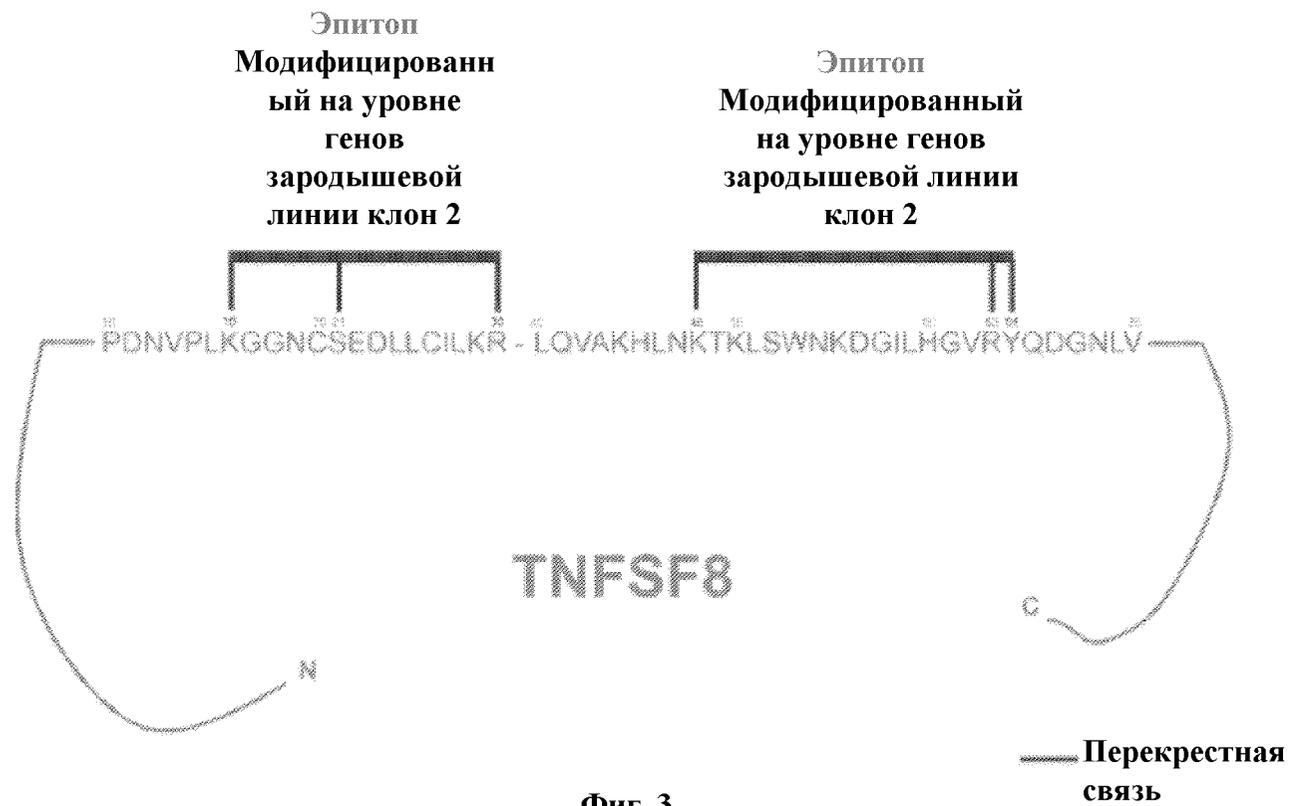
Ферменты	Трипсин	Химотрипсин	ASP-N	Эластаза	Термолизин	Всего
Перекрывается	48,83%	56,39%	20,34%	84,88%	86,62%	94,76%



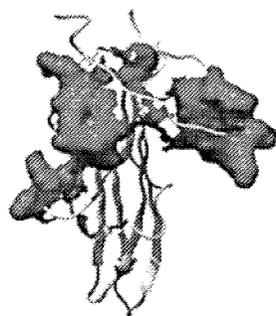
**Подпись:**

\* : Пептид XL

Фиг. 2



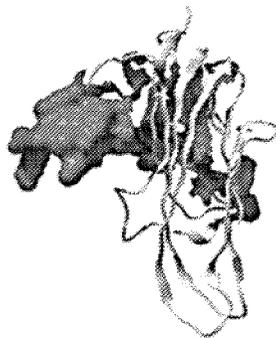
Фиг. 3



Фиг. 4А



Фиг. 4В



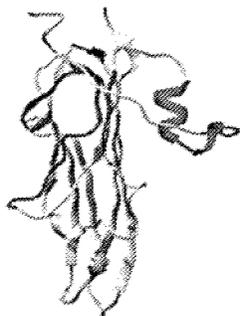
Фиг. 4С



Фиг. 4D



Фиг. 4Е



Фиг. 4F



Фиг. 4G



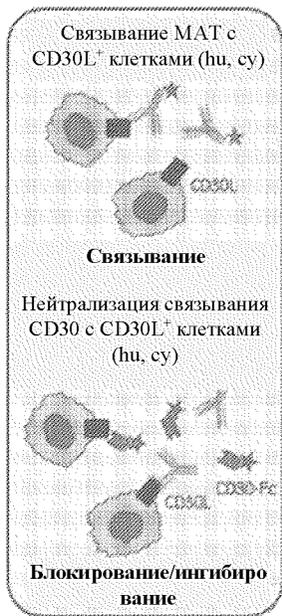
Фиг. 4H



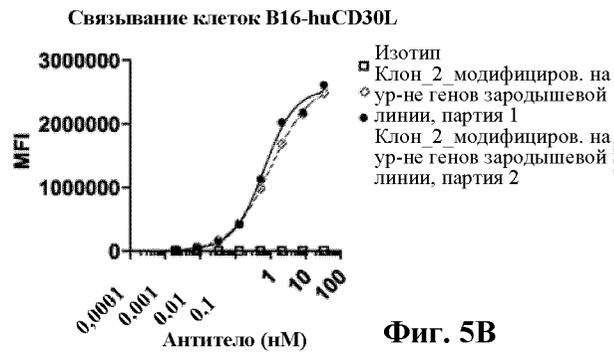
Фиг. 4I



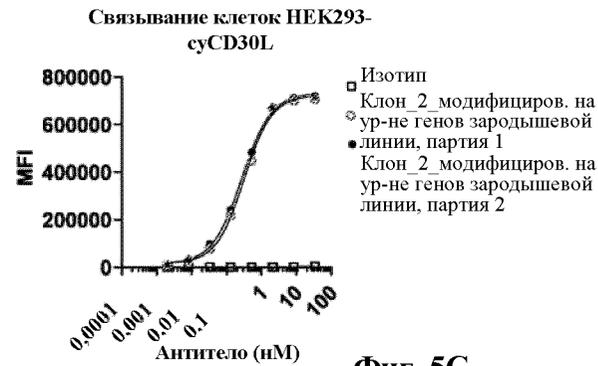
Фиг. 4J



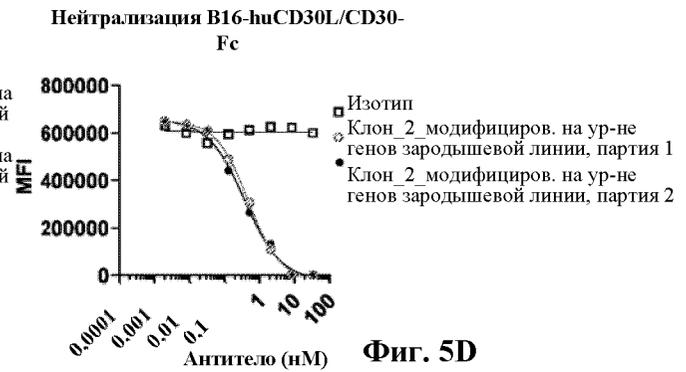
Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фиг. 5С



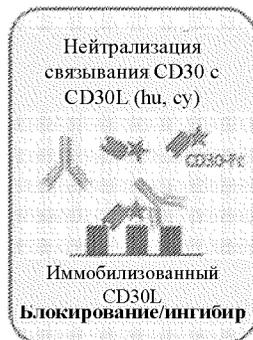
Фиг. 5D



Фиг. 5E

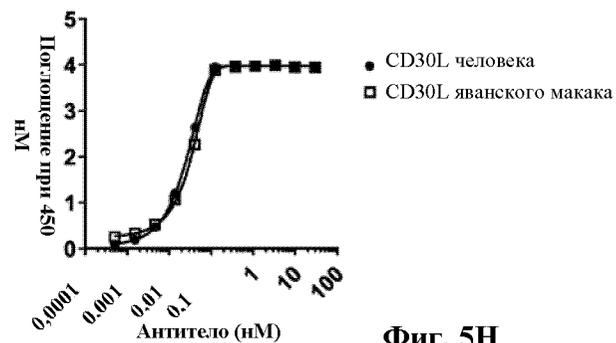


Фиг. 5F



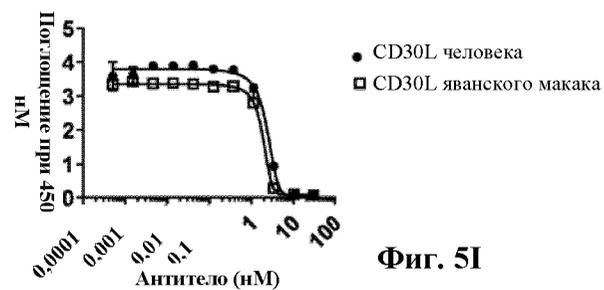
Фиг. 5G

Связывание с CD30L (ИФА)

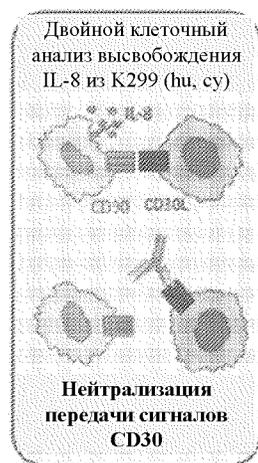


Фиг. 5H

Нейтрализация связывания CD30-Fc с CD30L (ИФА)

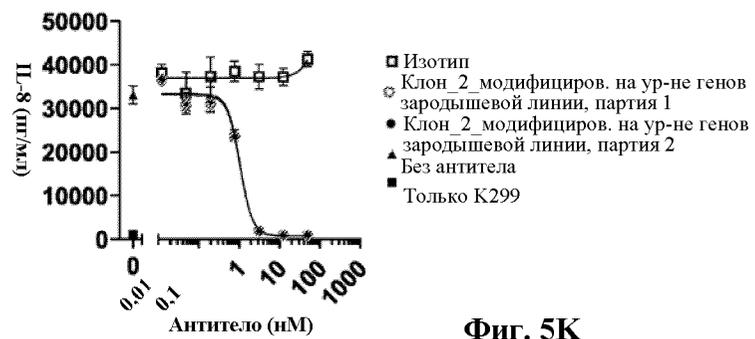


Фиг. 5I



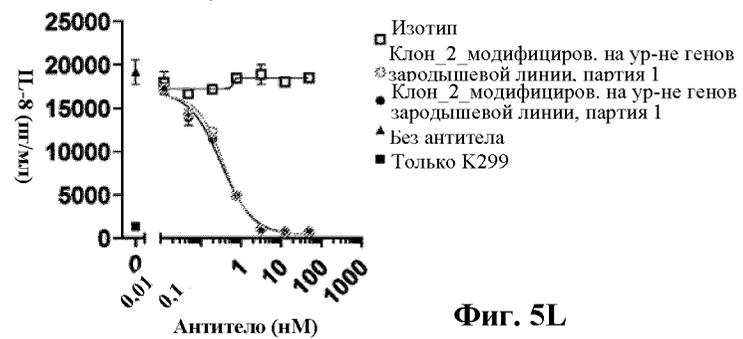
Фиг. 5J

Двойной анализ K299 + B16-huCD30L

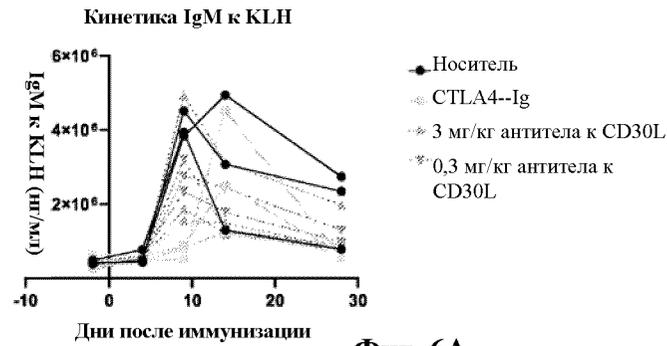


Фиг. 5K

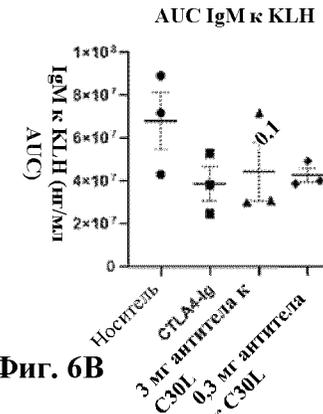
Двойной анализ K299 + HEK293-syCD30L



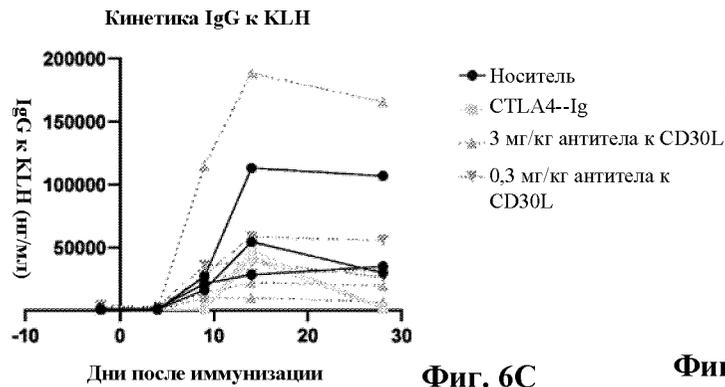
Фиг. 5L



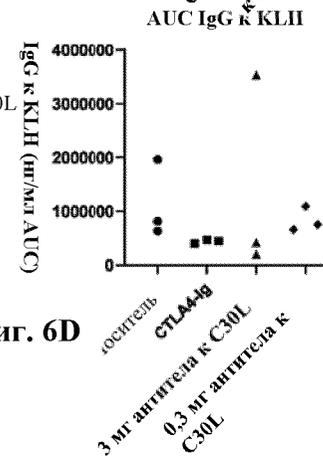
**Фиг. 6А**



**Фиг. 6В**



**Фиг. 6С**



**Фиг. 6D**