

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792249 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.04.12

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(31) 62/146,766; 62/190,945

(32) 2015.04.13; 2015.07.10

(33) US

(86) PCT/US2016/027038

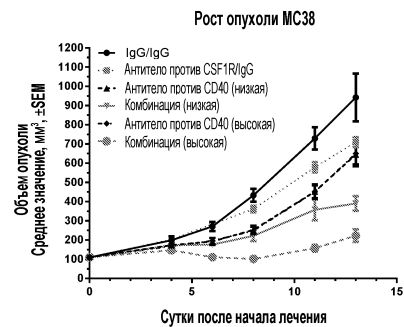
(87) WO 2016/168149 2016.10.20

(71) Заявитель:
ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мастеллер Эмма, Бреннан Томас,
Белловин Дэвид, Бейкер Кевин, Вонг
Брайан (US)

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

(57) Предоставляются способы лечения злокачественной опухоли с использованием антител, которые связывают рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) в комбинации с одним или несколькими иммуностимулирующими средствами.



201792249

A1

A1

201792249

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-545370EA/041

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет временной заявке США № 62/146766, поданной 13 апреля 2015 года; и временной заявке США № 62/190945, поданной 10 июля 2015 года, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме для любой цели.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Способы лечения злокачественной опухоли антителами, которые связывают рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), в комбинации с одним или несколькими иммуностимулирующими средствами.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (обозначаемый в настоящем описании как CSF1R; также обозначаемый в данной области как рецептор FMS, рецептор FIM2, рецептор C-FMS, рецептор M-CSF и CD115) представляет собой однократно проходящий через мембрану рецептор с N-концевым внеклеточным доменом (ECD) и C-концевым внутриклеточным доменом с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда CSF1 или лиганда интерлейкина 34 (обозначаемого в настоящем описании как IL-34; Lin et al., *Science* 320: 807-11 (2008)) с CSF1R приводит к димеризации рецептора, активации тирозинкиназной активности белка CSF1R, фосфорилированию остатков тирозина CSF1R и последующим событиям передачи сигнала. Активация CSF1R посредством CSF1 или IL-34 приводит к транспорту, выживанию, пролиферации и дифференцировке моноцитов и макрофагов, а также других ростков моноцитарных клеток, таких как остеокласты, дендритные клетки и микроглия.

[004] Было обнаружено, что многие опухолевые клетки или стромальные клетки опухоли продуцируют CSF1, который активирует моноциты/макрофаги через CSF1R. Было показано, что уровень CSF1 в опухолях коррелирует с уровнем опухолеассоциированных макрофагов (TAM) в опухоли. Было обнаружено, что более высокие

уровни TAM коррелируют с худшими прогнозами для пациентов при большинстве злокачественных опухолей. Кроме того, было обнаружено, что CSF1 стимулирует рост опухоли и прогрессирование в метастазы, например, в ксенотрансплантатах рака молочной железы человека у мышей. См., например, Paulus et al., *Cancer Res.* 66: 4349–56 (2006). Кроме того, CSF1R играет роль в остеолитическом разрушении костей при метастазировании в кости. См., например, Ohno et al., *Mol. Cancer Ther.* 5: 2634–43 (2006). TAM стимулируют рост опухоли, частично посредством подавления противоопухолевой функции эффекторных Т-клеток через высвобождение иммунодепрессивных цитокинов и экспрессию ингибирующих Т-клетки поверхностных белков. Таким образом, антитела, которые связываются с CSF1R, могут быть пригодными в способах лечения злокачественной опухоли.

[005] Некоторые опухолевые клетки могут ускользать от обнаружения иммунной системой по меньшей мере частично посредством подавления иммунного ответа, например, посредством изменения экспрессии иммуномодулирующих генов. Например, относительные концентрации как иммуностимулирующих, так и иммунных ингибиторных, молекул в организме могут модулировать адаптивный иммунный ответ. Относительно высокий уровень экспрессии ингибиторных молекул и/или сниженная экспрессия определенных стимулирующих молекул может создавать точку контроля или переключатель, который подавляет адаптивный иммунный ответ. Средства, которые противодействуют этому эффекту путем активации адаптивного иммунного ответа или посредством стимуляции врожденного иммунного ответа, являются потенциальными средствами для лечения злокачественной опухоли.

[006] Комбинированный режим из средств, которые модулируют иммунный ответ при злокачественной опухоли, таких как иммуностимулирующие средства, может повышать глубину и длительность ответа, а также может расширять эффективность для пациентов, которые не отвечают на единичное средство отдельно.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[007] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются способы лечения злокачественной опухоли у индивидуума,

включающие введение индивидууму антитела против CSF1R и по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, в то время как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, встречающуюся на иммунных клетках, таких как Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу, встречающуюся на иммунных клетках, таких как Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, встречающуюся на клетках, вовлеченных во врожденный иммунитет, таких как НК-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу, встречающуюся на клетках, вовлеченных во врожденный иммунитет, таких как НК-клетки. В некоторых вариантах осуществления комбинация усиливает ответ антигенспецифических Т-клеток у подвергнутого лечению индивидуума и/или усиливает врожденный иммунный ответ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления комбинация приводит к усиленному противоопухолевому ответу в моделях злокачественной опухоли на животных, такой как модель с ксенотрансплантатом, по сравнению с введением либо антитела против CSF1R, либо иммуностимулирующего средства, отдельно. В некоторых вариантах осуществления комбинация приводит к синергичному ответу в модели злокачественной опухоли на животных, такой как модель с ксенотрансплантатом, по сравнению с введением либо антитела против CSF1R, либо иммуностимулирующего

средства, отдельно.

[008] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист ингибитора активации Т-клеток, в то время как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист стимулятора активации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист CTLA4, LAG-3, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGF β , VEGF, KIR, LAG-3, рецептора аденозина A2A, PI3K-дельта или IDO. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFN α , STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства B7 мембраносвязанных белков, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF или костимулирующей или коингибиторной молекулой, связывающейся с представителем семейства рецептора TNF, таким как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGL/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNF β , TNFR2, TNF α , 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGF β . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое является антагонистом или ингибитором активации Т-клеток, такое как IL-6, IL-10, TGF β , VEGF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей

мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист хемокина, такого как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антитело. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство может включать вакцину, такую как нацеленная на мезотелин вакцина или вакцина против злокачественной опухоли на основе ослабленных листерий, такая как CRS-207. Любые один или несколько из описанных выше антагонистов, агонистов и связывающих соединений можно комбинировать с любыми одним или несколькими из антител против CSF1R, описанных в настоящем описании.

[009] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40, необязательно в комбинации с по меньшей мере одним другим иммуностимулирующим средством, как указано выше. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой антитело против CD40. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 содержит CDR антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 представляет собой антитело, выбранное из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой рекомбинантный CD40L. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40 и по меньшей мере одно дополнительное иммуностимулирующее средство из тех,

что описаны выше. Например, любое одно или несколько из описанных выше иммуностимулирующих средств можно комбинировать с любыми одним или несколькими антителами против CSF1R, а также с агонистом CD40, таким как антитело-агонист CD40 или рекомбинантный CD40L, такие как любое из антител против CD40, описанных выше.

[010] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят одновременно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят до введения антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления индивидууму проводят полный курс терапии по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством перед введением антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R вводят в ходе второго курса терапии по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дозы по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства перед введением антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну дозу по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят одновременно с ингибитором CSF1R. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз антитела против CSF1R вводят перед введением по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму вводят по меньшей мере две, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дозы антитела против CSF1R перед введением по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одну дозу антитела против CSF1R вводят одновременно по меньшей мере с одним иммуностимулирующим средством.

[011] В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль выбрана из немелкоклеточного рака легкого, меланомы,

плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака яичника, рака поджелудочной железы, почечноклеточного рака, печеночно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, лимфомы Ходжкина, рака легкого, глиомы, мультиформной глиобластомы, рака толстого кишечника, рака молочной железы, рака кости, рака кожи, рака матки, гастрального рака, рака желудка, лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, рака предстательной железы, мезотелиомы и рака почки. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль является рецидивирующей или прогрессирующей после терапии, выбранной из хирургической операции, химиотерапии, лучевой терапии или их комбинации.

[012] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются композиции, содержащие антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист ингибитора активации Т-клеток, в то время как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист стимулятора активации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист CTLA4, LAG-3, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGF β , VEGF, KIR, LAG-3, рецептора аденозина A2A, PI3K-дельта или IDO. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFN α , STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства B7 мембраносвязанных белков, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF или костимулирующей или коингибиторной молекулой, связывающейся с представителем семейства рецепторов TNF, таким как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGF/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNF β , TNFR2, TNF α , 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGF β . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое является антагонистом или ингибитором цитокина, который ингибирует активацию Т-клеток, такого как IL-6, IL-10, TGF β , VEGF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист хемокина, такого как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антитело. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство может включать вакцину, такую как нацеленная на мезотелин вакцина или вакцина против злокачественной опухоли на основе ослабленных листерий, такая как CRS-207.

[013] В некоторых вариантах осуществления композиции содержат любые один или несколько из описанных выше антагонистов, агонистов и связывающихся соединений в комбинации с любыми одним или несколькими из антител против CSF1R, описанными в настоящем описании. Композиции могут включать каждое лекарственное средство в отдельном контейнере или отделении, или альтернативно могут включать два или более лекарственных средств, смешанных вместе.

[014] В некоторых вариантах осуществления композиции

содержат антитело против CSF1R и агонист CD40, необязательно вместе по меньшей мере с одним другим иммуностимулирующим средством, как указано выше. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой антитело против CD40. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 содержит CDR антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD40 представляет собой антитело, выбранное из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; R07009789 и Chi Lob 7/4. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой рекомбинантный CD40L. В некоторых вариантах осуществления композиции содержат любые одно или несколько из описанных выше иммуностимулирующих средств в комбинации как с любым из одного или нескольких антител против CSF1R, описанных в настоящем описании, так и с агонистом CD40, таким как антитело-агонист CD40 или рекомбинантный CD40L, такие как любое из антител против CD40, описанных выше. Композиции могут включать каждое лекарственное средство в отдельном контейнере или отделении, или альтернативно могут включать два или более лекарственных средств, смешанных вместе.

[015] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, тяжелая цепь и/или легкая цепь антитела против CSF1R может иметь структуру, описанную ниже.

[016] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45. В любом из способов, описанных в настоящем описании, легкая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на

99% или на 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и легкая цепь антитела против CSF1R может содержать последовательность, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

[017] В любых из композиций и способов, описанных в настоящем описании, CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC антитела против CSF1R могут содержать набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC антитела CSF1R могут содержать набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[018] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, тяжелая цепь антитела против CSF1R может CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC, где CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC содержат набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 15, 16 и 17; (b) SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и (c) SEQ ID NO: 27, 28 и 29; и легкая цепь может содержать CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC, где CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC содержат набор последовательностей, выбранных из: (a) SEQ ID NO: 18, 19 и 20; (b) SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и (c) SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[019] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (a) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 9, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере

мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 43, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 50; (p) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 51; (q) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 44, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 52; (r) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 51; или (s) тяжелую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 45, и легкую цепь, содержащую последовательность, которая по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% или на 100% идентична SEQ ID NO: 52.

[020] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (a) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 15, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 16, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 18, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 19, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 20; (b) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO:

21, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 22, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 23, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 24, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 25, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 26; или (c) тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 30, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 31, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 32.

[021] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может содержать: (a) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60; (b) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 61; или (c) тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 58, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где антитело содержит: (a) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 60; (b) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 61; или (c) тяжелую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 58, и легкую цепь, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 65.

[022] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой гуманизованное антитело. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может быть выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой химерное

антитело. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может быть выбрано из IgA, IgG и IgD. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может представлять собой IgG. В любых из способов, описанных в настоящем описании, антитело может представлять собой IgG1 или IgG2.

[023] В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может связываться с CSF1R человека и/или может связываться с CSF1R яванского макака. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание лиганда с CSF1R. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может блокировать связывание как CSF1, так и IL-34, с CSF1R. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать индуцируемое лигандом фосфорилирование CSF1R. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать индуцируемое CSF1 и/или IL-34 фосфорилирование CSF1R. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может связываться с CSF1R человека с аффинностью (K_D) менее 1 нМ. В любых из композиций или способов, описанных в настоящем описании, антитело против CSF1R может ингибировать ответы пролиферации и/или выживания моноцитов в присутствии CSF1 или IL-34.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[024] На **фиг. 1А-С** показано выравнивание гуманизированных переменных областей тяжелой цепи для каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как описано в примере 1. Заключенные в рамку остатки представляют собой аминокислоты в акцепторной последовательности человека, которые были заменены обратно на соответствующие остатки мыши.

[025] На **фиг. 2А-С** показано выравнивание гуманизированных

вариабельных областей легкой цепи для каждого из гуманизированных антител huAb1-huAb16, как рассмотрено в примере 1. Заключенные в рамку аминокислоты представляют собой остатки в акцепторной последовательности человека, которые были заменены обратно на соответствующий остаток мыши.

[026] На **фиг.3** показано, что комбинация антитела против CSF1R и антитела против CD40 демонстрирует более высокое подавление роста опухоли в модели опухоли MC38 на мышах, чем любой из этих способов терапии отдельно.

[027] На **фиг.4А-В** показан объем опухоли у индивидуальных мышей (**фиг.4А**) на 11 сутки и (**фиг.4В**) на 13 сутки. Комбинация антитела против CSF1R и антитела против CD40 имела значительно более высокую эффективность, чем любой из этих способов терапии отдельно в оба момента времени.

[028] На **фиг.5** показана масса тела мышей, использованных в исследовании.

Подробное описание

[029] Опухولةассоциированные макрофаги (TAM) вовлечены в патогенез многих злокачественных опухолей, и они коррелируют с плохим прогнозом. TAM могут подавлять противоопухолевые ответы посредством множества механизмов. TAM экспрессируют противовоспалительные цитокины, такие как TGF β и IL-10, которые действуют, подавляя способность внутриопухолевых дендритных клеток стимулировать ответы цитотоксических Т-клеток (Ruffell et al., 2014, *Cancer Cell*). TAM также экспрессируют хемокины, которые привлекают иммунодепрессивные регуляторные Т-клетки в опухоли (Curiel et al., 2004, *Nature Med.*; Mizukami et al., 2008, *Int. J. Cancer*), Более того, TAM экспрессируют лиганды для ингибирующих Т-клетки рецепторов PD-1 и CTLA-4, которые действуют, прямо ингибируя активацию и функционирование Т-клеток. Ингибирование CSF1R может снижать уровень иммунодепрессивных TAM в моделях на мышах и в опухолях человека. См., например, Ries et al., 2014, *Cancer Cell*, 25: 846-859; Pyontech et al., 2013, *Nature Med.*, 19: 1264-1272; и Zhu et al., 2014, *Cancer Res.*, 74: 5057-5069. В противоположность блокаде

CSF1R, которая действует, снижая иммуносупрессию, иммуностимулирующие средства действуют путем стимуляции иммунного ответа.

[030] Заголовки разделов, используемые в настоящем описании, предназначены только для организационных целей, и их не следует истолковывать как ограничивающие описанное изобретение.

Определения

[031] Если не определено иначе, научные и технические термины, используемые применительно к настоящему изобретению, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области. Кроме того, если контекстом не требуется иное, термины в единственном числе включают множественное число и термины в множественном числе включают единственное число.

[032] Иллюстративные способы, используемые применительно к рекомбинантным ДНК, синтезу олигонуклеотидов, культуре тканей и трансформации (например, электропорация, липофекция), ферментативным реакциям и способам очистки известны в данной области. Многие из таких способов и методик описаны, например, в Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), среди прочего. Кроме того, иллюстративные способы химического синтеза, химического анализа, получения, составления и доставки фармацевтических препаратов и лечения пациентов также известны в данной области.

[033] В настоящей заявке использование "или" означает "и/или", если нет иных указаний. В контексте пункта формулы изобретения, зависящего от другого зависимого пункта, использование "или", наоборот, относится к более чем одному предшествующему независимому или зависимому пункту формулы изобретения только в качестве альтернативы. Также, термины, такие как "элемент" или "компонент", охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если нет иных конкретных указаний.

[034] Как используют в соответствии с настоящим

изобретением, следующие термины, если нет иных указаний, следует понимать, как имеющие следующие значения:

[035] Термины **"молекула нуклеиновой кислоты"** и **"полинуклеотид"** могут использоваться взаимозаменяемо, и они относятся к полимеру из нуклеотидов. Такие полимеры из нуклеотидов могут содержать природные и/или неприродные нуклеотиды, и включают, но не ограничиваются ими, ДНК, РНК и ПНК. **"Последовательность нуклеиновой кислоты"** относится к линейной последовательности из нуклеотидов, которая содержит молекулу нуклеиновой кислоты или полинуклеотид.

[036] Термины **"полипептид"** и **"белок"** используют взаимозаменяемо, и они относятся к полимеру из аминокислотных остатков и не ограничиваются минимальной длиной. Такие полимеры из аминокислотных остатков могут содержать природные или неприродные остатки и включают, но не ограничиваются ими, пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. Определение охватывает как полноразмерные белки, так и их фрагменты. Также термины включают постэкспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, сиалирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. Более того, для целей настоящего изобретения **"полипептид"** относится к белку, который включает модификации, такие как делеции, вставки и замены (как правило, консервативной природы), в нативной последовательности при условии, что белок сохраняет желаемую активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, например, через сайт-направленный мутагенез, или могут быть случайными, например, вследствие мутации хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок при амплификации с использованием ПЦР.

[037] Термин **"CSF1R"** относится в настоящем описании к полноразмерному CSF1R, который включает N-концевой ECD, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, с N-концевой лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления CSF1R представляет собой CSF1R человека, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2.

[038] Термин **"иммуностимулирующее средство"**, как используют в рамках изобретения, относится к молекуле, которая стимулирует иммунную систему, либо действуя в качестве агониста иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, либо действуя в качестве антагониста иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу. Иммуностимулирующее средство может представлять собой биологический агент, такой как антитело или фрагмент антитела, другой белок или вакцина, или оно может представлять собой низкомолекулярное лекарственное средство. **"Иммуностимулирующая молекула"** включает рецептор или лиганд, который действует, усиливая, стимулируя, индуцируя или иным образом **"включая"** иммунный ответ. Иммуностимулирующие молекулы, как определено в настоящем описании, включают костимулирующие молекулы. **"Иммунная ингибиторная молекула"** включает рецептор или лиганд, который действует, снижая, ингибируя, подавляя или иным образом **"выключая"** иммунный ответ. Иммунные ингибиторные молекулы, как определено в настоящем описании, включают коингибиторные молекулы. Такие иммуностимулирующие и иммунные ингибиторные молекулы могут представлять собой, например, рецепторы или лиганды, встречающиеся на иммунных клетках, таких как Т-клетки, или встречающиеся на клетках, вовлеченных во врожденный иммунитет, таких как NK-клетки.

[039] Термины **"В-клеточный поверхностный антиген CD40"** и **"CD40"** относятся к полноразмерному CD40, который включает N-концевой ECD, трансмембранный домен и внутриклеточный домен, с N-концевой лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления CD40 представляет собой CD40 человека, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 96 (предшественник с сигнальной последовательностью) или SEQ ID NO: 97 (зрелая форма без сигнальной последовательности).

[040] Термин **"агонист CD40"** относится к части, которая взаимодействует с CD40 и усиливает активность CD40. Неограничивающие иллюстративные виды активности CD40 включают передачу сигнала через CD40, усиление активности представления антигена, индукцию провоспалительных цитокинов и индукцию

туморицидной активности. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой антитело против CD40.

[041] Термин **"антитело против CD40"** относится к антителу, которое специфически связывается с CD40. Если нет иных конкретных указаний, термин **"антитело против CD40"**, как используют в рамках изобретения, относится к антителу-агонисту против CD40.

[042] Что касается антител против CSF1R, термин **"блокирует связывание"** лиганда, такого как CSF1 и/или IL-34, и его грамматические варианты используют для обозначения способности ингибировать взаимодействие между CSF1R и лигандом CSF1R, таким как CSF1 и/или IL-34. Такое ингибирование может происходить через любой механизм, включая прямое препятствование связыванию лиганда, например, вследствие перекрывания участков связывания на CSF1R и/или конформационных изменений CSF1R, индуцируемых антителом, которое изменяет аффинность лиганда и т.д. Антитела и фрагменты антител, обозначаемые как **"функциональные"**, характеризуются наличием таких свойств.

[043] Термин **"антитело"**, как используют в рамках изобретения, относится к молекуле, содержащей по меньшей мере определяющую комплементарность область (CDR) 1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и по меньшей мере CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, где молекула способна связываться с антигеном. Термин **"антитело"** включает, но не ограничивается ими, фрагменты, которые способны связывать антиген, такие как Fv, одноцепочечный Fv (scFv), Fab, Fab' и (Fab')₂. Термин **"антитело"** включает, но не ограничивается ими, химерные антитела, гуманизированные антитела и антитела различных видов, таких как мышь, человек, яванский макак и т.д.

[044] В некоторых вариантах осуществления антитело содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи, и по меньшей мере одну легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и по меньшей мере часть

константной области легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит две тяжелых цепи, где каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи, и две легких цепи, где легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Как используют в рамках изобретения, одноцепочечный Fv (scFv) или любое другое антитело, которое содержит, например, одну полипептидную цепь, содержащую все шесть CDR (три CDR тяжелой цепи и три CDR легкой цепи) считается имеющим тяжелую цепь и легкую цепь. В некоторых таких вариантах осуществления тяжелая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR тяжелой цепи, и легкая цепь представляет собой область антитела, которая содержит три CDR легкой цепи.

[045] Термин **"переменная область тяжелой цепи"**, как используют в рамках изобретения, относится к области, содержащей CDR1 тяжелой цепи, каркасную область (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи также содержит по меньшей мере часть FR1 и/или по меньшей мере часть FR4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам 26-35 по Kabat; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам 50-65 по Kabat; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам 95-102 по Kabat. См., например, Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 и 1991, NIH, Bethesda, Md.); и фиг.1. В некоторых вариантах осуществления CDR1 тяжелой цепи соответствует остаткам 31-35 по Kabat; CDR2 тяжелой цепи соответствует остаткам 50-65 по Kabat; и CDR3 тяжелой цепи соответствует остаткам 95-102 по Kabat. См. там же.

[046] Термин **"константная область тяжелой цепи"**, как используют в рамках изобретения, относится к области, содержащей по меньшей мере три константных домена тяжелой цепи: C_H1, C_H2 и C_H3. Неограничивающие примеры константных областей тяжелой цепи включают γ , δ и α . Неограничивающие иллюстративные константные области тяжелой цепи также включают ϵ и μ . Каждая константная

область тяжелой цепи соответствует изотипу антитела. Например, антитело, содержащее константную область γ , представляет собой IgG-антитело, антитело, содержащее константную область δ , представляет собой IgD-антитело, и антитело, содержащее константную область α , представляет собой IgA-антитело. Кроме того, антитело, содержащее константную область μ , представляет собой IgM-антитело, и антитело, содержащее константную область ϵ , представляет собой IgE-антитело. Определенные изотипы могут быть далее подразделены на подклассы. Например, IgG-антитела включают, но не ограничиваются ими, антитела IgG1 (содержащее константную область γ_1), IgG2 (содержащее константную область γ_2), IgG3 (содержащее константную область γ_3) и IgG4 (содержащее константную область γ_4); IgA-антитела включают, но не ограничиваются ими, антитела IgA1 (содержащее константную область α_1) и IgA2 (содержащее константную область α_2); и IgM-антитела включают, но не ограничиваются ими, IgM1 и IgM2.

[047] В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи содержит одну или несколько мутаций (или замен), вставок или делеций, которые сообщают антителу желаемые характеристики. Неограничивающей иллюстративной мутацией является мутация S241P в шарнирной области IgG4 (между константными доменами C_H1 и C_H2), которая изменяет мотив CPSCP IgG4 на CPPCP, который сходен с соответствующим мотивом в IgG1. В некоторых вариантах осуществления эта мутация приводит к более стабильному IgG4-антителу. См., например, Angal et al., *Mol. Immunol.* 30: 105-108 (1993); Bloom et al., *Prot. Sci.* 6: 407-415 (1997); Schuurman et al., *Mol. Immunol.* 38: 1-8 (2001).

[048] Термин "**тяжелая цепь**", как используют в рамках изобретения, относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере вариабельную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит по меньшей мере часть константной области тяжелой цепи. Термин "**полноразмерная тяжелая цепь**", как используют в рамках изобретения, относится к

полипептиду, содержащему переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, с лидерной последовательностью или без нее.

[049] Термин **"переменная область легкой цепи"**, как используют в рамках изобретения, относится к области, содержащей CDR1 легкой цепи, каркасную область (FR) 2, CDR2, FR3 и CDR3. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи содержит FR1 и/или FR4. В некоторых вариантах осуществления CDR1 легкой цепи соответствует остаткам 24-34 по Kabat; CDR2 легкой цепи соответствует остаткам 50-56 по Kabat; и CDR3 легкой цепи соответствует остаткам 89-97 по Kabat. См., например, Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 и 1991, NIH, Bethesda, Md.); и фиг.1.

[050] Термин **"константная область легкой цепи"**, как используют в рамках изобретения, относится к области, содержащей константный домен легкой цепи C_L. Неограничивающие примеры константной области легкой цепи включают λ и κ .

[051] Термин **"легкая цепь"**, как используют в рамках изобретения, относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере переменную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее. В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит по меньшей мере часть константной области легкой цепи. Термин **"полноразмерная легкая цепь"**, как используют в рамках изобретения, относится к полипептиду, содержащему переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, с лидерной последовательностью или без нее.

[052] **"Химерное антитело"**, как используют в рамках изобретения, относится к антителу, содержащему по меньшей мере одну переменную область из первого вида (такого как мышь, крыса, яванский макак и т.д.) и по меньшей мере одну константную область из второго вида (такого как человек, яванский макак и т.д.). В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область мыши и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых

вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область яванского макака и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело содержит по меньшей мере одну переменную область крысы и по меньшей мере одну константную область мыши. В некоторых вариантах осуществления все из переменных областей химерного антитела происходят из первого вида и все из константных областей химерного антитела происходят из второго вида.

[053] **"Гуманизированное антитело"**, как используют в рамках изобретения, относится к антителу, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области не являющейся человеческой переменной области заменена соответствующей аминокислотой из переменной области человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело содержит по меньшей мере одну константную область человека или ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело представляет собой Fab, scFv, (Fab')₂ и т.д.

[054] **"Антитело с пересаженными CDR"**, как используют в рамках изобретения, относится к гуманизированному антителу, в котором определяющие комплементарность области (CDR) первого (не являющегося человеком) вида пересажены в каркасные области (FR) второго вида (человека).

[055] **"Антитело человека"**, как используют в рамках изобретения, относится к антителам, продуцируемым у человека, антителам, продуцируемым у не являющихся человеком животных, которые содержат гены иммуноглобулина человека, таких как XenoMouse®, и антитела, отобранные с использованием способов *in vitro*, таких как фаговый дисплей, где репертуар антител основан на последовательностях иммуноглобулинов человека.

[056] Термин **"лидерная последовательность"** относится к последовательности аминокислотных остатков, расположенной на N-конце полипептида, которая облегчает секрецию полипептида из клетки млекопитающего. Лидерная последовательность может отщепляться при экспорте полипептида из клетки млекопитающего с

образованием зрелого белка. Лидерные последовательности могут быть природными или синтетическими, и они могут быть гетерологичными или гомологичными для белка, с которым они связаны. Иллюстративные лидерные последовательности включают, но не ограничиваются ими, лидерные последовательности антител, например, такие как аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 3 и 4, которые соответствуют лидерным последовательностям легкой и тяжелой цепей человека, соответственно. Неограничивающие лидерные последовательности также включают лидерные последовательности из гетерологичных белков. В некоторых вариантах осуществления антитело лишено лидерной последовательности. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одну лидерную последовательность, которая может быть выбрана из нативных лидерных последовательностей и гетерологичных лидерных последовательностей.

[057] Термин "**вектор**" используют для описания полинуклеотида, который может быть сконструирован способами инженерии так, чтобы он содержал клонированный полинуклеотид или полинуклеотиды, которые могут увеличиваться в количестве в клетке-хозяине. Вектор может включать один или несколько из следующих элементов: ориджин репликации, одна или несколько регуляторных последовательностей (например, таких как промоторы и/или энхансеры), которые регулируют экспрессию представляющего интерес полипептида, и/или один или несколько генов селективных маркеров (например, таких как ген устойчивости к антибиотикам и гены, которые можно использовать в колориметрических анализах, например, ген β -галактозидаза). Термин "**экспрессирующий вектор**" относится к вектору, который используют для экспрессии представляющего интерес полипептида в клетке-хозяине.

[058] "**Клетка-хозяин**" относится к клетке, которая может быть или является реципиентом вектора или выделенного полинуклеотида. Клетки-хозяева могут представлять собой прокариотические клетки или эукариотические клетки. Иллюстративные эукариотические клетки включают клетки-

млекопитающих, такие как клетки приматов или клетки не являющихся приматами животных; клетки грибов, таких как дрожжи; клетки растений и клетки насекомых. Неограничивающие иллюстративные клетки млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, клетки NSO, клетки PER.C6® (Crucell), и клетки 293 и CHO, и их производные, такие как клетки 293-6E и DG44, соответственно.

[059] Термин "**выделенный**", как используют в рамках изобретения, относится к молекуле, которая отделена по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми она обычно встречается в природе. Например, полипептид называют "выделенным", когда он отделен по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой он продуцирован. Когда полипептид секретируется клеткой после экспрессии, физическое отделение супернатанта, содержащего полипептид, от клетки, которая продуцировала его, считается "выделением" полипептида. Аналогично, полинуклеотид называют "выделенным", когда он не является частью более крупного полинуклеотида (например, такого как геномная ДНК или митохондриальная ДНК, в случае ДНК-полинуклеотида), в котором он обычно встречается в природе, или отделен по меньшей мере от некоторых из компонентов клетки, в которой он продуцирован, например, в случае РНК-полинуклеотида. Таким образом, ДНК-полинуклеотид, который содержится в векторе внутри клетки-хозяина, может быть обозначен как "выделенный" при условии, что этот полинуклеотид не встречается в этом векторе в природе.

[060] Термин "**повышенный уровень**" означает более высокий уровень белка в конкретной ткани индивидуума относительно той же ткани у контроля, такого как индивидуум или индивидуумы, которые не страдают злокачественной опухолью или другим состоянием, описанным в настоящем описании. Повышенный уровень может быть результатом любого механизма, такого как повышенная экспрессия, повышенная стабильность, сниженная деградация, повышенная секреция, сниженное выведение и т.д. белка.

[061] Термин "**снижать**" или "**снижает**" означает снижение уровня белка в конкретной ткани индивидуума по меньшей мере на

10%. В некоторых вариантах осуществления средство, такое как антитело, которое связывает CSF1R, снижает уровень белка в конкретной ткани индивидуума по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, 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% или по меньшей мере на 90%. В некоторых вариантах осуществления уровень белка снижен относительно уровня белка до приведения в контакт со средством, таким как антитело, которое связывает CSF1R.

[062] Термин **"резистентный"**, когда его используют в контексте резистентности к лекарственному средству, означает сниженный ответ или отсутствие ответа на стандартную дозу лекарственного средства, относительно ответа индивидуума на стандартную дозу лекарственного средства в прошлом, или относительно ожидаемого ответа сходного индивидуума со сходным нарушением на стандартную дозу лекарственного средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления индивидуум может быть резистентным к лекарственному средству, хотя индивидууму ранее не вводили данное лекарственное средство, или у индивидуума может развиться резистентность к лекарственному средству после ответа на данное средство в один или несколько предшествующих случаев.

[063] Термины **"индивидуум"** и **"пациент"** используют в настоящем описании взаимозаменяемо для указания на человека. В некоторых вариантах осуществления также предусматриваются способы лечения млекопитающих, включая, но не ограничиваясь ими, грызунов, обезьян, кошек, собак, лошадей, быков, свиней, овец, коз, лабораторных животных-млекопитающих, сельскохозяйственных животных-млекопитающих, спортивных животных-млекопитающих и домашних животных-млекопитающих.

[064] Термин **"образец"**, как используют в рамках изобретения, относится к композиции, которая получена или происходит из индивидуума, который содержит клеточную и/или

другую молекулярную структуру, подлежащую охарактеризации, количественному определению и/или идентификации, например, на основе физических, биохимических, химических и/или физиологических характеристик. Иллюстративным образом является образец ткани.

[065] Термин **"образец ткани"** относится к коллекции сходных клеток, полученных из ткани индивидуума. Источником образца ткани может быть солидная ткань, например, из свежего, замороженного и/или законсервированного образца органа или ткани, или биоптата или аспирата; кровь или любые компоненты крови; жидкости организма, такие как цереброспинальная жидкость, амниотическая жидкость, перитонеальная жидкость, синовиальная жидкость или интерстициальная жидкость; клетки любого срока гестации или развития индивидуума. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой биоптат синовиальной ткани и/или образец синовиальной жидкости. В некоторых вариантах осуществления образец ткани представляет собой образец синовиальной жидкости. Образец ткани может представлять собой первичные или культивируемые клетки или клеточные линии. Необязательно, образец ткани получают из ткани/органа, пораженных заболеванием. Образец ткани может содержать соединения, которые в природе не смешаны с тканью, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксажи, питательные вещества, антибиотики и т.п. **"Контрольный образец"** или **"контрольная ткань"**, как используют в рамках изобретения, относится к образцу, клетке или ткани, полученным из известного источника или предположительно не пораженного заболеванием, от которого индивидуума лечат.

[066] Для целей настоящего описания **"срез"** образца ткани означает часть или фрагмент образца ткани, такой как срез ткани или клеток, вырезанный из образца солидной ткани.

[067] Термин **"злокачественная опухоль"** используют в настоящем описании для обозначения группы клеток, которые демонстрируют аномально высокие уровни пролиферации и роста. Опухоль может быть доброкачественной (также обозначаемая как доброкачественная опухоль), предзлокачественной или

злокачественной. Злокачественные клетки могут представлять собой клетки солидной злокачественной опухоли или лейкозные злокачественные клетки. Термин **"рост злокачественной опухоли"** используют в настоящем описании для обозначения пролиферации или роста клетки или клеток, образующих злокачественную опухоль, которые приводят к соответствующему увеличению размера или степени злокачественной опухоли.

[068] Примеры злокачественной опухоли включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз. Более конкретные неограничивающие примеры таких злокачественных опухолей включают плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, рак гипофиза, рак пищевода, астроцитому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого (включая плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого), аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, злокачественную опухоль брюшины, печеночно-клеточный рак, желудочно-кишечный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак ободочной и прямой кишки, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы, рак почки, почечно-клеточный рак, рак печени, рак предстательной железы, рак женских наружных половых органов, рак щитовидной железы, карциному печени, злокачественную опухоль головного мозга, рак эндометрия, рак семенника, холангиокарциному, карциному желчного пузыря, рак желудка, меланому и различные типы рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи).

[069] Термин **"рецидивирующая злокачественная опухоль"** относится к злокачественной опухоли, которая возвратилась после режима лечения, после которого существовал период времени, в ходе которого злокачественную опухоль нельзя было обнаружить.

[070] Термин **"прогрессирующая злокачественная опухоль"** представляет собой злокачественную опухоль, которая увеличилась в размере, или опухоль, распространившуюся после начала режима лечения. В определенных вариантах осуществления прогрессирующая злокачественная опухоль представляет собой злокачественную

опухоль, которая увеличилась в размере, или опухоль, распространившуюся по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40% или по меньшей мере на 50% после начала режима лечения.

[071] **"Химиотерапевтическое средство"** представляет собой химическое соединение, пригодное для лечения злокачественной опухоли. Примеры химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид Cytoxan®; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилломеламин; ацетогинины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреастатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамид оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднемустин, трофосфамид, урацил мустард; соединения нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиинового антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма 1I и калихеамицин омега 1I (см., например, Agnew, *Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))); динемистин, включая динемистин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностаин и родственные хромопротеиновые хромофоры на основе эндиинового антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, сактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, декторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин

Adriamycin® (включая морфолино-доксорубин, цианоморфолино-доксорубин, 2-пирролино-доксорубин и дезоксидоксорубин), эпирубин, эзорубин, идарубин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; средство для восполнения фолиевой кислоты, такое как фолиевая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; эльфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангвидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепу; таксоиды, например, паклитаксел Taxol® (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), не содержащий кремофора состав сконструированных с альбумином наночастиц паклитаксела Abraxane® (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), и

доксетаксел Taxotere[®] (Rhône- Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранбуцил; Gemzar[®] гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; Navelbine[®] винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселоду; ибандронат; иринотекан (камптосар, СРТ-11) (включая режим лечения иринотеканом с 5-FU и лейковорином); ингибитор топоизомераз RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; комбретастантин; лейковорин (LV); оксалиплатин, включая режим лечения оксалиплатином (FOLFOX); ингибиторы РКС-альфа, Raf, H-Ras, EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva[®])) и VEGF-A, который уменьшает пролиферацию клеток, и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеуказанных.

[072] Следующие неограничивающие иллюстративные химиотерапевтические средства включают антигормональные средства, которые действуют, регулируя или ингибируя действие гормонов на злокачественные опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), включая, например, тамоксифен (включая тамоксифен Nolvadex[®]), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен Fareston[®]; ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, который регулирует продукцию эстрогена в надпочечниках, например, такие как 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, магестрола ацетат Megase[®], экземестан Aromasin[®], форместан, фадрозол, ворозол Rivisor[®], лектрозол Femara[®] и анастрозол Arimidex[®]; и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, леупролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый нуклеозидный аналог цитозина); антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, олигонуклеотиды, которые ингибируют экспрессию генов в каскадах передачи сигнала, вовлеченных в aberrантную пролиферацию клеток, например, таких как РКС-альфа, Ralf и H-Ras; рибозимы, такие как ингибитор

экспрессии VEGF (например, рибозим Angiozyme[®]) и ингибитор экспрессии HER2; вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, вакцина Allovectin[®], вакцина Leuvectin[®] и вакцина Vaxid[®]; rIL-2 Proleukin[®]; ингибитор топоизомеразы 1 Lurtotecan[®]; Abarelx[®] rnrH и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых из описанных выше.

[073] **"Антиангиогенное средство"** или **"ингибитор ангиогенеза"** относится к низкомолекулярному веществу, полинуклеотиду (включая, например, ингибиторную РНК (РНК-*i* или мРНК)), полипептиду, выделенному белку, рекомбинантному белку, антителу или их конъюгатам или слитым белкам, которые ингибируют ангиогенез, образование сосудов или нежелательную сосудистую проницаемость, либо прямо, либо непрямо. Следует понимать, что антиангиогенное средство включает средства, которые связывают и блокируют ангиогенную активность ангиогенного фактора или его рецептора. Например, антиангиогенное средство представляет собой антитело или другой антагонист ангиогенного агента, например, антитела к VEGF-A (например, бевацизумаб (Avastin[®])) или к рецептору VEGF-A (например, рецептор KDR или рецептор Flt-1), ингибиторы PDGFR, такие как Gleevec[®] (иматиниба мезилат), низкомолекулярные соединения, которые блокируют передачу сигнала VEGF (например, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent[®]/SU11248 (сунитиниба малат), AMG706 или средства, описанные, например, в международной патентной заявке WO 2004/113304). Антиангиогенные средства также включают нативные ингибиторы ангиогенеза, например, ангиостатин, эндостатин, и т.д. См., например, Klagsbrun and D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit and Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (например, таблица 3, в которой перечислены антиангиогенные средства при злокачественной меланоме); Ferrara & Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-1364; Tonini et al. (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (например, таблица 2, в которой перечислены известные антиангиогенные факторы); и Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (например, таблица 1, в которой перечислены антиангиогенные средства, используемые в клинических

испытаниях).

[074] "**Ингибирующее рост средство**", как используют в рамках изобретения, относится к соединению или композиции, которые ингибируют рост клетки (такой как клетка, экспрессирующая VEGF), либо *in vitro*, либо *in vivo*. Таким образом, ингибирующее рост средство может представлять собой средство, которое значительно снижает процент клеток (таких как клетка, экспрессирующая VEGF) в S-фазе. Примеры ингибирующих рост средств включают, но не ограничиваются ими, средства, которые блокируют прогрессирование клеточного цикла (в месте, отличном от S-фазы), такие как средства, которые индуцируют остановку в G1 и остановку в M-фазе. Классические блокаторы M-фазы включают алкалоиды барвинка (винкристин и винбластин), таксаны и ингибиторы топоизомеразы II, такие как доксорубин, эпирубин, даунорубин, этопозид и блеомицин. Средства, которые осуществляют остановку в G1, также действуют на S-фазу, например, алкилирующие ДНК средства, такие как тамоксифен, преднизон, дакарбазин, мехлорэтамин, цисплатин, метотрексат, 5-фторурацил и ара-С. Дальнейшая информация может быть найдена в Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Глава 1 под названием "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami et al. (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), например, p. 13. Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) представляют собой лекарственные средства против злокачественной опухоли, оба из которых происходят из тисового дерева. Доцетаксел (Taxotere[®], Rhone-Poulenc Rorer), происходящий из тиса европейского, представляет собой полусинтетический аналог паклитаксела (Taxol[®], Bristol-Myers Squibb). Паклитаксел и доцетаксел стимулируют сборку микротрубочек из тубулиновых димеров и стабилизируют микротрубочки, препятствуя деполимеризации, что приводит к ингибированию митоза в клетках.

[075] Термин "**антинеопластическая композиция**" относится к композиции, пригодной для лечения злокачественной опухоли, содержащей по меньшей мере одно активное лекарственное средство. Примеры лекарственных средств включают, но не ограничиваются

ими, например, химиотерапевтические средства, ингибирующие рост средства, цитотоксические средства, средства, используемые при лучевой терапии, антиангиогенные средства, иммунотерапевтические средства против злокачественной опухоли, апоптотические средства, антитубулиновые средства и другие средства для лечения злокачественной опухоли, такие как антитела против HER-2, антитела против CD20, антагонист рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (например, ингибитор тирозинкиназы), ингибитор HER1/EGFR (например, эрлотиниб (Tarceva®), ингибиторы тромбоцитарного фактора роста (например, Gleevec® (иматиниба мезилат)), ингибитор COX-2 (например, целекоксиб), интерфероны, ингибиторы CTLA4 (например, антитело против CTLA ипилилумаб (YERVOY®)), ингибиторы TIM3 (например, антитела против TIM3), цитокины, антагонисты (например, нейтрализующие антитела), которые связываются с одной или несколькими из следующих мишеней: ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-бета, BlyS, APRIL, BCMA, CTLA4, TIM3 или рецептор(ы) VEGF, TRAIL/Apo2 и другие биологически активные и органические химические средства и т.д. Также изобретение включает их комбинации.

[076] Средство "**является антагонистом**" активности фактора, когда средство нейтрализует, блокирует, ингибирует, устраняет, снижает и/или препятствует активности фактора, включая его связывание с одним или несколькими рецепторами, когда фактором является лиганд.

[077] "**Лечение**", как используют в рамках изобретения, относится как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или превентивным мерам, где объект подлежит предупреждению или замедлению (уменьшению) целевого патологического состояния или нарушения. В определенных вариантах осуществления термин "**лечение**" охватывает любое введение или применение терапевтического средства от заболевания у млекопитающего, включая человека, и он включает ингибирование или замедление заболевания или прогрессирования заболевания; частичное или полное смягчение заболевания, например, путем обеспечения регрессии или восстановления или репарации

утраченной, отсутствующей или дефектной функции; стимуляции неэффективного процесса или обеспечения снижения тяжести фазы плато заболевания. Термин **"лечение"** также включает снижение тяжести любой фенотипической характеристики и/или снижение встречаемости, степени или вероятности этой характеристики. Индивидуумы, нуждающиеся в лечении, включают индивидуумов, уже имеющих нарушение, а также индивидуумов, склонных к наличию нарушения, или индивидуумов, у которых намереваются предупредить нарушение.

[078] Термин **"эффективное количество"** или **"терапевтически эффективное количество"** относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у индивидуума. В определенных вариантах осуществления эффективное количество относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. Терапевтически эффективное количество антитела против CSF1R и/или иммуностимулирующего средства по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и масса тела индивидуума, и способность антитела или антител индуцировать желаемый ответ у индивидуума. Терапевтически эффективное количество охватывает количество, в котором любые токсические или вредоносные эффекты антитела или антител перевешиваются терапевтически полезными эффектами. В некоторых вариантах осуществления выражение **"эффективное количество"** относится к количеству антитела, которое является эффективным для лечения злокачественной опухоли.

[079] **"Профилактически эффективное количество"** относится к количеству, эффективному, в необходимых дозировках и в течение необходимых периодов времени, для достижения желаемого профилактического результата. Обычно, но не обязательно, поскольку профилактическую дозу используют у индивидуумов до или на ранней стадии заболевания, профилактически эффективное количество является меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

[080] Введение **"в комбинации с"** одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами включает одновременное (совместное) и последовательное (поочередное) введение в любом порядке.

[081] **"фармацевтически приемлемый носитель"** относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, вспомогательному веществу для составления или носителю, общепринятым в данной области для применения с лекарственным средством, которые вместе составляют **"фармацевтическую композицию"** для введения индивидууму. Фармацевтически приемлемый носитель является нетоксичным для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях, и он является совместимым с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель является пригодным для используемого состава. Например, если лекарственное средство вводят перорально, носитель может представлять собой желатиновую капсулу. Если лекарственное средство вводят подкожно, носитель в идеальном случае не является раздражающим кожу и не вызывает реакцию области инъекции.

Антитела против CSF1R

[082] Антитела против CSF1R включают, но не ограничиваются ими, гуманизированные антитела, химерные антитела, антитела мыши, антитела человека и антитела, содержащие CDR тяжелой цепи и/или легкой цепи, описанные в настоящем описании.

Иллюстративные гуманизированные антитела

[083] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются гуманизированные антитела, которые связывают CSF1R. Гуманизированные антитела являются пригодными в качестве терапевтических молекул, поскольку гуманизированные антитела снижают или устраняют иммунный ответ человека на не являющиеся человеческими антитела (такой как ответ человека против антител мыши (НАМА)), который может приводить к иммунному ответу на антительное терапевтическое средство и к сниженной эффективности терапевтического средства.

[084] Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела включают с huAb1 по huAb16, описанные в настоящем

описании. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела также включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из huAb1-huAb16 и/или переменную область легкой цепи антитела, выбранного из huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 39-45, и/или переменную область легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 46-52. Иллюстративные гуманизированные антитела также включают, но не ограничиваются ими, гуманизированные антитела, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

[085] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R включают антитела, включающие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29. Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[086] Неограничивающие иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, приведенные в таблице 1 (указанные SEQ ID NO; см. таблицу 8 для последовательностей). Каждый ряд в таблице 1 демонстрирует CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи иллюстративного антитела.

Таблица 1: CDR тяжелой цепи и легкой цепи

Ab	Тяжелая цепь			Легкая цепь		
	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID
0301	15	16	17	18	19	20

0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

Следующие иллюстративные гуманизированные антители

[087] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антители против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, и где антители связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антители против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антители связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антители против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антители связывает CSF1R.

[088] Как используют в рамках изобретения, наличие у

конкретного полипептида, например, по меньшей мере 95% идентичности с аминокислотной последовательностью, можно определять с использованием, например, компьютерной программы. При определении того, является ли конкретная последовательность, например, на 95% идентичной эталонной последовательности, вычисляют процентную идентичность на протяжении всей длины эталонной аминокислотной последовательности.

[089] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описанной в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описанной в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описанной в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно CDR, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где, согласно прогнозам, подходящие консервативные аминокислотные замены не изменяют значительно связывающих свойств антитела, содержащего мутантную CDR.

[090] Иллюстративные гуманизированные антитела против CSF1R также включают антитела, которые конкурируют за связывание CSF1R с антителом, описанным в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусматривается гуманизированное антитело против CSF1R, которое конкурирует за связывание CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентной (т.е. имеющим две тяжелых цепи и две

легких цепи) версией антител на основе этих Fab.

Иллюстративные константные области гуманизированных антител

[091] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящем описании, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область тяжелой цепи изотипа, выбранного из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека представляет собой константную область легкой цепи, выбранную из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

[092] Выбор константной области тяжелой цепи может определять, будет ли антитело иметь эффекторную функцию *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления такая эффекторная функция включает антителозависимую клеточно-опосредуемую цитотоксичность (ADCC) и/или комплементзависимую цитотоксичность (CDC), и может приводить к уничтожению клетки, с которой связалось антитело. В некоторых способах лечения, включая способы лечения некоторых злокачественных опухолей, может быть желательным уничтожение клеток, например, когда антитело связывается с клеткой, которая поддерживает существование или рост опухоли. Иллюстративные клетки, которые могут поддерживать существование или рост опухоли, включают, но не ограничиваются ими, сами по себе опухолевые клетки, клетки, которые способствуют привлечению сосудов в опухоль, и клетки, которые обеспечивают лиганды,

факторы роста или контр-рецепторы, которые поддерживают или стимулируют рост опухоли или выживание опухоли. В некоторых вариантах осуществления, когда является желательной эффекторная функция, выбирают антитело против CSF1R, содержащее тяжелую цепь IgG1 человека или тяжелую цепь IgG3 человека.

[093] Антитело можно гуманизировать любым способом. Неограничивающие иллюстративные способы гуманизации включают способы, описанные, например, в патентах США № 5530101; 5585089; 5693761; 5693762; 6180370; Jones et al., *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332: 323-27 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239: 1534-36 (1988); и публикации США № US 2009/0136500.

[094] Как отмечалось выше, гуманизированное антитело представляет собой антитело, в котором по меньшей мере одна аминокислота в каркасной области не являющейся человеческой вариабельной области заменена аминокислотой из соответствующего положения в каркасной области человека. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15 или по меньшей мере 20 аминокислот в каркасных областях не являющейся человеческой вариабельной области заменены аминокислотой из одного или нескольких соответствующих положений в одной или нескольких каркасных областях человека.

[095] В некоторых вариантах осуществления некоторые из соответствующих аминокислот человека, используемых для замены, взяты из каркасных областей различных генов иммуноглобулинов человека. Таким образом, в некоторых таких вариантах осуществления одна или несколько из не являющихся человеческими аминокислот могут быть заменены соответствующими аминокислотами из каркасной области человека первого антитела человека или кодироваться первым геном иммуноглобулина человека, одна или несколько из не являющихся человеческими аминокислот могут быть заменены соответствующими аминокислотами из каркасной области

человека второго антитела человека или кодироваться вторым геном иммуноглобулина человека, одна или несколько из не являющихся человеческими аминокислот могут быть заменены соответствующими аминокислотами из каркасной области человека третьего антитела человека или кодироваться третьим геном иммуноглобулина человека и т.д. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления все из соответствующих аминокислот человека, используемых для замены в одной каркасной области, например FR2, не должны быть из одной и той же каркасной области человека. Однако в некоторых вариантах осуществления все из соответствующих аминокислот человека, используемых для замены, взяты из одного и того же антитела человека или кодируются одним и тем же геном иммуноглобулина человека.

[096] В некоторых вариантах осуществления антитело гуманизируют путем замены одной или нескольких целых каркасных областей соответствующими каркасными областями человека. В некоторых вариантах осуществления выбирают каркасную область человека, которая имеет наиболее высокий уровень гомологии с заменяемой не являющейся человеческой каркасной областью. В некоторых вариантах осуществления такое гуманизированное антитело представляет собой антитело с пересаженной CDR.

[097] В некоторых вариантах осуществления после пересадки CDR одну или несколько каркасных аминокислот заменяют обратно на соответствующую аминокислоту в каркасной области мыши. В некоторых вариантах осуществления такие "обратные мутации" проводят для сохранения одной или нескольких каркасных аминокислот мыши, которые по-видимому вносят вклад в структуру одной или нескольких из CDR, и/или которые могут быть вовлечены в антигенные контакты, и/или по-видимому вовлечены в общую структурную целостность антитела. В некоторых вариантах осуществления в каркасные области антитела после пересадки CDR вносят десять или менее, девять или менее, восемь или менее, семь или менее, шесть или менее, пять или менее, четыре или менее, три или менее, две или менее одну или ноль обратных мутаций.

[098] В некоторых вариантах осуществления гуманизированное

антитело также содержит константную область тяжелой цепи человека и/или константную область легкой цепи человека.

Иллюстративные химерные антитела

[099] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну не являющуюся человеческой вариабельную область и по меньшей мере одну константную область человека. В некоторых таких вариантах осуществления все из вариабельных областей антитела против CSF1R представляют собой не являющиеся человеческими вариабельные области, и все из константных областей антитела против CSF1R представляют собой константные области человека. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько вариабельных областей химерного антитела представляют собой вариабельные области мыши. Константная область человека в химерном антителе не должна быть того же изотипа, что и не являющаяся человеческой константная область, при ее наличии, которую она заменяет. Химерные антитела рассмотрены, например, в патенте США № 4816567 и Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-55 (1984).

[0100] Неограничивающие иллюстративные химерные антитела включают химерные антитела, содержащие вариабельные области тяжелой и/или легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311. Дополнительные неограничивающие иллюстративные химерные антитела включают химерные антитела, содержащие CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и/или CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из 0301, 0302 и 0311.

[0101] Неограничивающие иллюстративные химерные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие следующие пары вариабельных областей тяжелой и легкой цепей: SEQ ID NO: 9 и 10; SEQ ID NO: 11 и 12; и SEQ ID NO: 13 и 14.

[0102] Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие набор CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, показанный выше в таблице 1.

Следующие иллюстративные химерные антитела

[0103] В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антитело связывает CSF1R.

[0104] В некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в настоящем описании. Иными словами, в некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи,

описанной в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описанной в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описанной в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления химерное антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описанной в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно CDR, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где, согласно прогнозам, подходящие консервативные аминокислотные замены не изменяют в значительной степени свойства связывания антитела, содержащего мутантную CDR.

[0105] Иллюстративные химерные антитела против CSF1R также включают химерные антитела, которые конкурируют за связывание CSF1R с антителом, описанным в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусматривается химерное антитело против CSF1R, которое конкурирует за связывание CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311; и двухвалентными (т.е. имеющими две тяжелых цепи и две легких цепи) версиями антител на основе этих Fab.

Иллюстративные константные области химерных антител

[0106] В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описанное в настоящем описании, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область тяжелой цепи, выбранную из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека представляет собой константную область легкой цепи, выбранную из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описанное в настоящем

описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления химерное антитело, описанное в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления химерное антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь к человека.

[0107] Как отмечалось выше, то, является ли желательным наличие эффекторной функции, может зависеть от конкретного способа лечения, предусматриваемого для антитела. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, когда является желательной эффекторная функция, выбирают химерное антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция не является желательной, выбирают химерное антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные антитела человека

[0108] Антитела человека можно получать любым пригодным способом. Неограничивающие иллюстративные способы включают получение антител человека в трансгенных мышах, которые содержат локусы иммуноглобулинов человека. См., например, Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551-55 (1993); Jakobovits et al., *Nature* 362: 255-8 (1993); Lonberg et al., *Nature* 368: 856-9 (1994); и патенты США № 5545807; 6713610; 6673986; 6162963; 5545807; 6300129; 6255458; 5877397; 5874299 и 5545806.

[0109] Неограничивающие иллюстративные способы также включают получение антител человека с использованием библиотек фагового дисплея. См., например, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227: 381-8 (1992); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-97 (1991) и публикацию РСТ № WO 99/10494.

[0110] В некоторых вариантах осуществления антитело человека против CSF1R связывается с полипептидом, имеющим

последовательность SEQ ID NO: 1. Иллюстративные антитела человека против CSF1R также включают антитела, которые конкурируют за связывание CSF1R с антителом, описанным в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусматривается антитело человека против CSF1R, которое конкурирует за связывание CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311, и двухвалентными (т.е. имеющими две тяжелых цепи и две легких цепи) версиями антител на основе этих Fab.

[0111] В некоторых вариантах осуществления антитело человека против CSF1R содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область тяжелой цепи изотипа, выбранного из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека представляет собой константную область легкой цепи, выбранную из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описанное в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления антитело человека, описанное в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело человека, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

[0112] В некоторых вариантах осуществления, когда является желательной, выбирают антитело человека против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является нежелательной, выбирают антитело человека против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Дополнительные иллюстративные антитела против CSF1R

[0113] Иллюстративные антитела против CSF1R также включают, но не ограничиваются ими, антитела мыши, гуманизированные антитела, антитела человека, химерные антитела и сконструированные антитела, которые содержат, например, одну или несколько последовательностей CDR, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи, описанную в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область легкой цепи, описанную в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи, описанную в настоящем описании, и переменную область легкой цепи, описанную в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, описанные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описанные в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, описанные в настоящем описании.

[0114] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

[0115] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие переменную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие

иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

[0116] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи антитела, выбранного из гуманизированных антител huAb1-huAb16. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие следующие пары переменных областей тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 9 и 10; SEQ ID NO: 11 и 12; и SEQ ID NO: 13 и 14; SEQ ID NO: 39 и 40; SEQ ID NO: 41 и 42; SEQ ID NO: 43 и 44; SEQ ID NO: 45 и 46; SEQ ID NO: 47 и 48; SEQ ID NO: 49 и 50; и SEQ ID NO: 51 и 52. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, содержащие следующие пары тяжелых и легких цепей: SEQ ID NO: 33 и 34; SEQ ID NO: 35 и 36; и SEQ ID NO: 37 и 38.

[0117] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

[0118] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311. Неограничивающие иллюстративные антитела против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[0119] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи антитела, выбранного из Fab 0301, 0302 и 0311.

[0120] Неограничивающие иллюстративные антител против CSF1R включают антитела, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, и CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, показанные выше в таблице 1.

Следующие иллюстративные антитела

[0121] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где антитело связывает CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит тяжелую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45; и легкую цепь, содержащую последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52; где антитело связывает CSF1R.

[0122] В некоторых вариантах осуществления антитело против

CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в настоящем описании. Иными словами, в некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR3 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR1 легкой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описанной в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описанной в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описанной в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно CDR, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где, согласно прогнозам, подходящие консервативные аминокислотные замены не изменяют значительно свойств связывания антитела, содержащего мутантную CDR.

[0123] Иллюстративные антитела против CSF1R также включают антитела, которые конкурируют за связывание CSF1R с антителом, описанным в настоящем описании. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусматривается антитело против CSF1R, которое конкурирует за связывание CSF1R с антителом, выбранным из Fab 0301, 0302 и 0311, и двухвалентными (т.е. имеющими две тяжелых цепи и две легких цепи) версиями антител на основе этих Fab.

Иллюстративные константные области антител

[0124] В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем описании, содержит одну или несколько константных областей человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область тяжелой цепи изотипа, выбранного из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах

осуществления константная область легкой цепи человека представляет собой константную область легкой цепи, выбранную из κ и λ . В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG человека. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем описании, содержит мутацию S241P в константной области IgG4 человека. В некоторых вариантах осуществления антитело, описанное в настоящем описании, содержит константную область IgG4 человека и легкую цепь κ человека.

[0125] Как отмечалось выше, то, является ли желательной эффекторная функция, может зависеть от конкретного способа лечения, предусматриваемого для антитела. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является желательной, выбирают антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG1 человека или константную область тяжелой цепи IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция не является желательной, выбирают антитело против CSF1R, содержащее константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные переменные области тяжелой цепи антитела против CSF1R

[0126] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются переменные области тяжелой цепи антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R представляет собой переменную область мыши, переменную область человека или гуманизованную переменную область.

[0127] Переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи антитела против CSF1R, кроме того, содержит FR1 и/или FR4 тяжелой цепи. Неограничивающие иллюстративные переменные области тяжелой цепи включают, но не ограничиваются ими,

вариабельные области тяжелой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45.

[0128] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, 21 и 27.

[0129] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 16, 22 и 28.

[0130] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи антитела против CSF1R содержит CDR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 17, 23 и 29.

[0131] Неограничивающие иллюстративные вариабельные области тяжелой цепи включают, но не ограничиваются ими, вариабельные области тяжелой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 15, 16 и 17; SEQ ID NO: 21, 22 и 23; и SEQ ID NO: 27, 28 и 29.

[0132] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 9, 11, 13 и 39-45, где тяжелая цепь, вместе с легкой цепью, способна образовывать антитело, которое связывает CSF1R.

[0133] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в настоящем описании. Иными словами, в некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании, и CDR3 тяжелой цепи, описанной в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах

осуществления тяжелая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описанной в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно CDR, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где, согласно прогнозам, подходящие консервативные аминокислотные замены не изменяют в значительной степени свойства связывания тяжелой цепи, содержащей мутантную CDR.

[0134] В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи человека. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область тяжелой цепи изотипа, выбранного из IgA, IgG и IgD. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи человека представляет собой константную область IgG. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG4 человека. В некоторых таких вариантах осуществления константная область тяжелой цепи IgG4 человека содержит мутацию S241P.

[0135] В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является желательной, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG1 или IgG3 человека. В некоторых вариантах осуществления, когда эффекторная функция является менее желательной, тяжелая цепь содержит константную область тяжелой цепи IgG4 или IgG2 человека.

Иллюстративные переменные области легкой цепи антитела против CSF1R

[0136] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются переменные области легкой цепи антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления переменная область легкой цепи антитела против CSF1R представляет собой

вариабельную область мыши, вариабельную область человека или гуманизованную вариабельную область.

[0137] Вариабельная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, FR2, CDR2, FR3 и CDR3 легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против CSF1R, кроме того, содержит FR1 и/или FR4 легкой цепи. Неограничивающие иллюстративные вариабельные области легкой цепи включают вариабельные области легкой цепи, имеющие аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52.

[0138] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 18, 24 и 30.

[0139] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19, 25 и 31.

[0140] В некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи антитела против CSF1R содержит CDR3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 20, 26 и 32.

[0141] Неограничивающие иллюстративные вариабельные области легкой цепи включают, но не ограничиваются ими, вариабельные области легкой цепи, содержащие наборы CDR1, CDR2 и CDR3, выбранные из: SEQ ID NO: 18, 19 и 20; SEQ ID NO: 24, 25 и 26; и SEQ ID NO: 30, 31 и 32.

[0142] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит последовательность вариабельной области, которая по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 10, 12, 14 и 46-52, где легкая цепь, вместе с тяжелой цепью, способна образовывать антитело, которое связывает CSF1R.

[0143] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну из CDR, описанных в настоящем описании. Иными словами, в некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну CDR, выбранную из CDR1 легкой цепи, описанной в настоящем описании, CDR2 легкой цепи, описанной в настоящем описании, и CDR3 легкой цепи, описанной в настоящем описании. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления легкая цепь антитела против CSF1R содержит по меньшей мере одну мутантную CDR на основе CDR, описанной в настоящем описании, где мутантная CDR содержит 1, 2, 3 или 4 аминокислотных замены относительно CDR, описанной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из аминокислотных замен представляют собой консервативные аминокислотные замены. Специалист в данной области может выбрать одну или несколько подходящих консервативных аминокислотных замен для конкретной последовательности CDR, где, согласно прогнозам, подходящие консервативные аминокислотные замены не изменяют в значительной степени свойств связывания легкой цепи, содержащей мутантную CDR.

[0144] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь содержит константную область легкой цепи человека. В некоторых вариантах осуществления константная область легкой цепи человека выбрана из константной области легкой цепи κ человека и λ человека.

Иллюстративные дополнительные связывающие CSF1R молекулы

[0145] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются дополнительные молекулы, которые связывают CSF1R. Такие молекулы включают, но не ограничиваются ими, неканонические каркасы, такие как антикалины, аднектины, анкириновые повторы и т.д. См., например, Hosse et al., *Prot. Sci.* 15:14 (2006); Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds," pp.467-499, *Handbook of Therapeutic Antibodies*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007.

Иллюстративные свойства антител против CSF1R

[0146] В некоторых вариантах осуществления антитело, имеющее структуру, описанную выше, связывается с CSF1R с аффинностью связывания (K_D) менее 1 нМ, блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R, и ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцируемое CSF1 и/или IL-34.

[0147] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R связывается с внеклеточным доменом CSF1R (CSF1R-ECD). В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R обладает аффинностью связывания (K_D) с CSF1R менее 1 нМ, менее 0,5 нМ, менее 0,1 нМ или менее 0,05 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R обладает K_D от 0,01 до 1 нМ, от 0,01 до 0,5 нМ, от 0,01 до 0,1 нМ, от 0,01 до 0,05 нМ или от 0,02 до 0,05 нМ.

[0148] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание лиганда с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание IL-34 с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание как CSF1, так и IL-34, с CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело, которое блокирует связывание лиганда, связывается с внеклеточным доменом CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело блокирует связывание лиганда с CSF1R, когда оно уменьшает уровень поддающегося обнаружению связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 50%, при использовании описанного анализа, например, в патенте США № 8206715 В2, пример 7, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает уровень поддающегося обнаружению связывания лиганда с CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления считается, что антитело блокирует связывание лиганда по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

[0149] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцируемое лигандом фосфорилирование CSF1R. В

некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцируемое CSF1 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует индуцируемое IL-34 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R ингибирует как индуцируемое CSF1, так и индуцируемое IL-34 фосфорилирование CSF1R. В некоторых вариантах осуществления антитело считается "ингибирующим индуцируемое лигандом фосфорилирование CSF1R", когда оно снижает уровень поддающегося обнаружению индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 50% при использовании описанного анализа, например, в патенте США № 8206715 В2, пример 6, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает уровень поддающегося обнаружению индуцированного лигандом фосфорилирования CSF1R по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления считается, что антитело ингибирует индуцированное лигандом фосфорилирование CSF1R по меньшей мере по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

[0150] В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или ответы выживания в присутствии CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело считается "ингибирующим пролиферацию моноцитов и/или ответы выживания", когда оно снижает пролиферацию моноцитов и/или ответы выживания в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 50% при использовании описанного анализа, например, в патенте США № 8206715 В2, пример 10, который включен в настоящее описание в качестве ссылки для любой цели. В некоторых вариантах осуществления антитело снижает уровень пролиферации моноцитов и/или ответы выживания в присутствии CSF1 и/или IL-34 по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%. В некоторых таких вариантах осуществления считается, что антитело ингибирует пролиферацию моноцитов и/или ответы выживания по меньшей мере по меньшей мере на 50%, по меньшей

мере на 60%, по меньшей мере на 70% и т.д.

Иллюстративные иммуностимулирующие средства

[0151] Иммуностимулирующие средства могут включать, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело или его фрагмент, или другие биологические или низкомолекулярные соединения. Примеры биологических иммуностимулирующих средств включают, но не ограничиваются ими, антитела, фрагменты антител, фрагменты полипептидов рецепторов или лигандов, например, которые блокируют связывание рецептор-лиганд, вакцины и цитокины. В одном аспекте антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых аспектах, моноклональное антитело представляет собой гуманизированное антитело или антитело человека.

[0152] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, в то время как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, находящуюся на иммунных клетках, таких как Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу, находящуюся на иммунных клетках, таких как Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист иммуностимулирующей молекулы, включая костимулирующую молекулу, находящуюся на клетках, вовлеченных во врожденный иммунитет, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист иммунной ингибиторной молекулы, включая коингибиторную молекулу, находящуюся на клетках, вовлеченных во врожденный иммунитет, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления комбинация усиливает ответ антигенспецифических Т-

клеток у подвергнутого лечению индивидуума и/или усиливает врожденный иммунный ответ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления комбинация приводит к усиленному противоопухолевому ответу в модели злокачественной опухоли на животных, такой как модель с ксенотрансплантатом, по сравнению с введением либо антитела против CSF1R, либо иммуностимулирующего средства, отдельно. В некоторых вариантах осуществления комбинация приводит к синергичному ответу в модели злокачественной опухоли на животных, такой как модель с ксенотрансплантатом, по сравнению с введением либо антитела против CSF1R, либо иммуностимулирующего средства, отдельно.

[0153] В определенных вариантах осуществления иммуностимулирующее средство нацелено на стимулирующую или ингибиторную молекулу, которая является представителем суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Например, иммуностимулирующее средство может представлять собой средство, которое нацелено на (или специфически связывается с) представителя семейства В7 мембраносвязанных лигандов, которое включает В7-1, В7-2, В7-Н2 (ICOS-L), В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5 (VISTA) и В7-Н6, или костимулирующий или коингибиторный рецептор, связывающийся специфически с представителем семейства В7. Иммуностимулирующее средство может представлять собой средство, которое нацелено на представителя семейства TNF мембраносвязанных лигандов или костимулирующий или коингибиторный рецептор, связывающийся специфически с представителем семейства TNF. Иллюстративные представители семейств TNF и TNFR, на которые могут быть нацелены иммуностимулирующие средства, включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY и NGFR. Иммуностимулирующее средство может представлять собой средство,

например, антитело, нацеленное на представителя IgSF, такой как представитель семейства B7, представитель семейства рецепторов B7, представитель семейства TNF или представитель семейства TNFR, такой как представители, описанные выше.

[0154] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство может включать (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибитор иммунной точки контроля), такого как CTLA-4, LAG-3, TIM3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 и ILT4, и/или может включать (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, CD40L, DR3 и CD28H.

[0155] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство может включать средство, которое ингибирует или является антагонистом цитокина, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессорные цитокины), и в некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство может включать средство, которое является агонистом цитокина, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α (например, сам цитокин), которое стимулирует активацию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующие средства могут включать антагонист хемокина, такого как CXCR2 (например, MK-7123), CXCR4 (например, AMD3100), CCR2 или CCR4 (могамулизумаб).

[0156] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующие средства могут включать антагонисты ингибиторных рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках. Например, антитело против CSF1R можно комбинировать с антагонистом KIR, необязательно вместе по меньшей мере с одним другим иммуностимулирующим средством, таким как агонист CD40.

[0157] Иммуностимулирующие средства также могут включать средства, которые ингибируют передачу сигнала TGF- β , средства,

которые усиливают представление опухолевых антигенов, например, вакцины на основе дендритных клеток, секретирующие GM-CSF клеточные вакцины, CpG-олигонуклеотиды и имиквимод, или способы терапии, которые повышают иммуногенность опухолевых клеток (например, антрациклины).

[0158] Иммуностимулирующие средства также могут включать определенные вакцины, такие как нацеленные на мезотелин вакцины или вакцины против злокачественной опухоли на основе ослабленных листерий, такие как CRS-207.

[0159] Иммуностимулирующие средства также могут включать средства, которые истощают или блокируют клетки Treg, такие как средства, которые специфически связываются с CD25.

[0160] Иммуностимулирующие средства также могут включать средства, которые ингибируют метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа или синтаза оксида азота.

[0161] Иммуностимулирующие средства также могут включать средства, которые ингибируют образование аденозина или ингибируют рецептор аденозина A2A.

[0162] Иммуностимулирующие средства также могут включать средства, которые обращают вспять/препятствуют анергии или истощению T-клеток, и средства, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в области опухоли.

[0163] Антитело против CSF1R можно комбинировать с более чем одним иммуностимулирующим средством, например, с агонистом CD40 и по меньшей мере одним дополнительным иммуностимулирующим средством. Антитело против CSF1R, необязательно вместе с агонистом CD40, можно комбинировать с комбинаторным подходом, который нацелен на множество элементов иммунного каскада, как например, одно или несколько из следующих: по меньшей мере одно средство, которое усиливает представление опухолевых антигенов (например, вакцина на основе дендритных клеток, секретирующие GM-CSF клеточные вакцины, CpG-олигонуклеотиды, имиквимод); по меньшей мере одно средство, которое ингибирует отрицательную иммунную регуляцию, например, посредством ингибирования каскада CTLA-4 и/или истощения или блокирования Treg или других

иммуносупрессорных клеток; терапия, которая стимулирует положительную иммунную регуляцию, например, посредством агонистов, которые стимулируют каскад CD-137, OX-40 и/или GITR и/или стимулируют эффекторную функцию Т-клеток; по меньшей мере одно средство, которое системно повышает частоту противоопухолевых Т-клеток; терапию, которая истощает или ингибирует Treg, такие как Treg в опухоли, например, с использованием антагониста CD25 (например, даклизумаб) или посредством истощения с использованием гранул, направленных против CD25, *ex vivo*; по меньшей мере одно средство, которое воздействует на функцию супрессорных миелоидных клеток в опухоли; терапия, которая повышает иммуногенность опухолевых клеток (например, антрациклины); адоптивный перенос Т-клеток или НК-клеток, в том числе генетически модифицированных клеток, например, клеток, модифицированных посредством химерных рецепторов антигенов (терапия CAR-T); по меньшей мере одно средство, которое ингибирует метаболический фермент, такой как индоламиндиоксигеназа (IDO), диоксигеназа, аргиназа или синтаза оксида азота; по меньшей мере одно средство, которое обращает вспять/препятствует анергии или истощению Т-клеток; терапия, которая запускает активацию врожденного иммунитета и/или воспаления в области опухоли; введение иммуностимулирующих цитокинов или блокирование иммуносупрессорных цитокинов.

[0164] Например, антитело против CSF1R, необязательно с агонистом CD40, можно использовать с одним или несколькими средствами-агонистами, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы; одним или несколькими антагонистами (блокирующими средствами), которые ослабляют передачу сигнала через ингибиторные рецепторы, такими как антагонисты, которые преодолевают различные иммуносупрессорные каскады в микроокружении опухоли; одним или несколькими средствами, которые системно повышают частоту противоопухолевых иммунных клеток, таких как Т-клетки, истощают или ингибируют Treg (например, посредством ингибирования CD25); одним или несколькими средствами, которые ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO; одним или несколькими средствами,

которые обращают вспять/препятствуют энергии или истощению Т-клеток; и одно или несколько средств, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

[0165] В одном варианте осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист CTLA-4, такой как антитело-антагонист CTLA-4. Подходящие антитела против CTLA-4 включают, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[0166] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист LAG-3, такой как антитело-антагонист LAG-3. Подходящие антитела против LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), или IMP-731 или IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

[0167] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD137 (4-1BB), такой как антитело-агонист CD137. Подходящие антитела против CD137 включают, например, урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[0168] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист GITR, такой как антитело-агонист GITR. Подходящие антитела против GITR включают, например, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116), МК-4166 (WO11/028683) или антитело против GITR, описанное в WO2015/031667.

[0169] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист OX40, такой как антитело-агонист OX40. Подходящие антитела против OX40 включают, например, MEDI-6383, MEDI-6469 или MOXR0916 (RG7888; WO06/029879).

[0170] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD27, такой как антитело-агонист CD27. Подходящие антитела против CD27 включают, например, варлилумаб (CDX-1127).

[0171] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает MGA271, которое нацелено на V7H3 (WO11/109400).

[0172] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист KIR, такой как лирилумаб.

[0173] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист IDO. Антагонисты IDO включают, например, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), индоксимод, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) или F001287.

[0174] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист Toll-подобного рецептора, например, агонист TLR2/4 (например, бацилла Кальметта-Герена); агонист TLR7 (например, хилтонол или имиквимод); агонист TLR7/8 (например, резиквимод) или агонист TLR9 (например, CpG7909).

[0175] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает ингибитор TGF- β , например, GC1008, LY2157299, TEW7197 или IMC-TR1.

Агонисты CD40 и иллюстративные молекулы-агонисты CD40

[0176] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40, необязательно вместе по меньшей мере с одним дополнительным иммуностимулирующим средством, как описано в настоящем описании. Молекула клеточной поверхности CD40 является представителем суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли, и она экспрессируется антигенпредставляющими клетками, такими как дендритные клетки, В-клетки, макрофаги и моноциты, и также экспрессируется на других типах клеток, включая иммунные, гемопоэтические, сосудистые и эпителиальные клетки, а также на различных опухолевых клетках. В антигенпредставляющих клетках передача сигнала CD40 приводит к активации и положительной регуляции костимулирующих молекул Т-клеток и других важных иммунных медиаторов, требуемых для индукции иммунного ответа. Агонисты CD40 являются потенциальными средствами для терапии злокачественной опухоли, вызывающими регрессию опухоли как через активацию противоопухолевого иммунитета, так и через прямой

цитотоксический эффект на опухолевые клетки. Нацеленные на CD40 способы терапии прошли клиническую оценку 1 фазы у пациентов со злокачественной опухолью развернутой стадии, и первоначальные данные показали эффективность в отсутствие значительной токсичности.

[0177] Что касается CD40, например, в моделях на животных было показано, что лигирование CD40 на дендритных клетках приводит к активации цитотоксических Т-лимфоцитов, которые опосредуют уничтожение опухоли (Marzo et al., 2000, *J. Immunol.*; Todryk et al., 2001, *J. Immunol. Methods.*) Активация CD40 на макрофагах приводит к туморицидной активности (Beatty et al., 2011, *Science*), и цитокины, продуцируемые из стимулированных CD40 антигенпредставляющих клеток, приводят к активации натуральных киллеров, важных для уничтожения опухоли. Учитывая комплексную природу противоопухолевого иммунного ответа, эффективная терапия злокачественной опухоли может потребовать комбинирования нескольких иммунотерапевтических средств. В соответствии с этим, было показано, что низкомолекулярное ингибирование CSF1R действует синергично с блокадой иммунной точки контроля с помощью антитела против PD1 в модели опухоли поджелудочной железы. См. Zhu et al., 2014, *Cancer Res.*, 74: 5057-5069. Таким образом, опухоли, которые имеют экспрессирующие CSF1R TAM, могут быть чувствительными к комбинированной терапии антителом против CSF1R и агонистом CD40.

[0178] Иллюстративные агонисты CD40 композиций и способов по настоящему изобретению включают, например, антитела против CD40, которые повышают активность CD40. Такие антитела могут представлять собой гуманизированные антитела, химерные антитела, антитела мыши, антитела человека и антитела, содержащие CDR тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела против CD40, описанного в настоящем описании.

[0179] В данной области известны различные антитела-агонисты CD40. Неограничивающие иллюстративные антитела-агонисты CD40 включают, но не ограничиваются ими, CP-870.893 (Pfizer и VLST; антитело 21.4.1 в EP 1 476 185 B1 и патенте США № 7338660; также см. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02225002); дацетузумаб

(Seattle Genetics; SEQ ID NO: 98 и 99 в настоящем описании; также см. патент США № 6946129 и патент США № 8303955); RO7009789 (Roche; см., например, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02304393); ADC-1013 (Alligator Bioscience; публикация США № 2014/0348836; также см. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02379741); SEA-CD40 (Seattle Genetics; афукозилированная форма антитела, содержащего SEQ ID NO: 98 и 99; также см. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376699); и Chi Lob 7/4 (Univ. Southampton; публикация США № 2009/0074711; также см. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561911). См., например, Vonderheide et al., 2013, *Clin Cancer Res* 19:1035.

[0180] Иллюстративные агонисты CD40 также включают рекомбинантный CD40L.

Иллюстративные конъюгаты антител

[0181] В некоторых вариантах осуществления антитело конъюгировано с меткой и/или цитотоксическим средством. Как используют в рамках изобретения, метка представляет собой часть, которая облегчает обнаружение антитела и/или облегчает обнаружение молекулы, с которой антитело связывается. Неограничивающие иллюстративные метки включают, но не ограничиваются ими, радиоизотопы, флуоресцентные группы, ферментные группы, хемилюминесцентные группы, биотин, эпитопные метки, связывающие металл метки и т.д. Специалист в данной области может выбрать подходящую метку в соответствии с предполагаемым применением.

[0182] Как используют в рамках изобретения, цитотоксическое средство представляет собой часть, которая снижает пролиферативную способность одной или нескольких клеток. Клетка имеет сниженную пролиферативную способность, когда клетка становится в меньшей степени способной пролиферировать, например, поскольку клетка претерпевает апоптоз или иным образом погибает, клетка прекращает прохождение через клеточный цикл и/или не делится, клетка дифференцируется и т.д. Неограничивающие цитотоксические средства включают, но не ограничиваются ими, радиоизотопы, токсины и химиотерапевтические средства. Специалист в данной области может выбрать подходящее

цитотоксическое средство в соответствии с предполагаемым применением.

[0183] В некоторых вариантах осуществления метку и/или цитотоксическое средство конъюгируют с антителом с использованием химических способов *in vitro*. Неограничивающие иллюстративные химические способы конъюгации известны в данной области и включают услуги, способы и/или реагенты, коммерчески доступные, например, от Thermo Scientific Life Science Research Products (панее Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI Antibody Services (Calgary, Canada), AbD Serotec (Raleigh, NC) и т.д. В некоторых вариантах осуществления, когда метка и/или цитотоксическое средство представляет собой полипептид, метка и/или цитотоксическое средство может экспрессироваться с одного и того же экспрессирующего вектора с по меньшей мере одной цепью антитела с образованием полипептида, содержащего метку и/или цитотоксическое средство, слитые с цепью антитела. Специалист в данной области может выбрать подходящей способ для конъюгации метки и/или цитотоксического средства с антителом в соответствии с предполагаемым применением.

Иллюстративные лидерные последовательности

[0184] Чтобы некоторые секретлируемые белки экспрессировались и секретировались в больших количествах, может быть желательной лидерная последовательность из гетерологичного белка. В некоторых вариантах осуществления лидерная последовательность выбрана из SEQ ID NO: 3 и 4, которые представляют собой лидерные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно. В некоторых вариантах осуществления использование гетерологичных лидерных последовательностей может быть преимущественным, поскольку полученный зрелый полипептид может оставаться неизменным, когда лидерная последовательность удаляется в ER в ходе процесса секреции. Добавление гетерологичной лидерной последовательности может требоваться для экспрессии и секреции некоторых белков.

[0185] Определенные иллюстративные лидерные последовательности описаны, например, в базе данных Leader sequence Database, поддерживаемой Department of Biochemistry,

National University of Singapore. См. Choo et al., *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005) и публикацию РСТ № WO 2006/081430.

Молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие антитела

[0186] Предусматриваются молекулы нуклеиновых кислот, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют одну или несколько цепей антитела. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь или легкую цепь антитела. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты содержит как полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, так и полинуклеотид, который кодирует легкую цепь, антитела. В некоторых вариантах осуществления первая молекула нуклеиновой кислоты содержит первый полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, и вторая молекула нуклеиновой кислоты содержит второй полинуклеотид, который кодирует легкую цепь.

[0187] В некоторых таких вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются с одной молекулы нуклеиновой кислоты или с двух отдельных молекул нуклеиновой кислоты, в качестве двух отдельных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления, например, когда антитело представляет собой scFv, единый полинуклеотид кодирует единый полипептид, содержащий как тяжелую цепь, так и легкую цепь, связанные вместе.

[0188] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий тяжелую цепь или легкую цепь антитела, содержит нуклеотидную последовательность, которая кодирует лидерную последовательность, которая, когда она транслируется, расположена на N-конце тяжелой цепи или легкой цепи. Как описано выше, лидерная последовательность может представлять собой нативную лидерную последовательность тяжелой или легкой цепи, или она может представлять собой другую гетерологичную лидерную последовательность.

[0189] Молекулы нуклеиновых кислот можно конструировать с использованием способов рекомбинантных ДНК, общепринятых в данной области. В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты представляет собой экспрессирующий вектор, который пригоден для экспрессии в выбранной клетке-хозяине.

Экспрессия и продукция антител

Векторы

[0190] Предусматриваются векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют тяжелые цепи и/или легкие цепи антител. Также предусматриваются векторы, содержащие полинуклеотиды, которые кодируют тяжелые цепи и/или легкие цепи антител. Такие векторы включают, но не ограничиваются ими, ДНК-векторы, фаговые векторы, вирусные векторы, ретровирусные векторы и т.д. В некоторых вариантах осуществления вектор содержит первую полинуклеотидную последовательность, кодирующую тяжелую цепь, и вторую полинуклеотидную последовательность, кодирующую легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются с вектора в качестве двух отдельных полипептидов. В некоторых вариантах осуществления тяжелая цепь и легкая цепь экспрессируются в качестве части единого полипептида, например, когда антитело представляет собой scFv.

[0191] В некоторых вариантах осуществления первый вектор содержит полинуклеотид, который кодирует тяжелую цепь, и второй вектор содержит полинуклеотид, который кодирует легкую цепь. В некоторых вариантах осуществления первый вектор и второй вектор трансфицируют в клетки-хозяева в сходных количествах (таких как сходные молярные количества или сходные количества по массе). В некоторых вариантах осуществления клетки трансфицируют с использованием молярного или массового соотношения первого вектора и второго вектора от 5:1 до 1:5. В некоторых вариантах осуществления для вектора, кодирующего тяжелую цепь, и вектора, кодирующего легкую цепь, используют массовое соотношение от 1:1 до 1:5. В некоторых вариантах осуществления для вектора, кодирующего тяжелую цепь, и вектора, кодирующего легкую цепь, используют массовое соотношение 1:2.

[0192] В некоторых вариантах осуществления выбирают вектор, который оптимизирован для экспрессии полипептидов в клетках CHO или клетках, происходящих из CHO, или в клетках NSO. Иллюстративные такие векторы описаны, например, в Running Deer et al., *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004).

[0193] В некоторых вариантах осуществления вектор выбран для экспрессии *in vivo* тяжелых цепей антител и/или легких цепей антител у животных, включая человека. В некоторых таких вариантах осуществления экспрессия полипептида находится под контролем промотора, который функционирует тканеспецифическим образом. Например, специфические для печени промоторы описаны, например, в публикации РСТ № WO 2006/076288.

Клетки-хозяева

[0194] В различных вариантах осуществления тяжелые цепи и/или легкие цепи антител можно экспрессировать в прокариотических клетках, таких как бактериальные клетки; или в эукариотических клетках, таких как клетки грибов (таких как дрожжи), клетки растений, клетки насекомых и клетки млекопитающих. Такую экспрессию можно проводить, например, по методикам, известным в данной области. Иллюстративные эукариотические клетки, которые можно использовать для экспрессии полипептидов, включают, но не ограничиваются ими, клетки COS, включая клетки COS 7; клетки 293, включая клетки 293-6E; клетки CHO, включая клетки CHO-S и DG44; клетки PER.C6® (Crucell) и клетки NSO. В некоторых вариантах осуществления тяжелые цепи и/или легкие цепи антител можно экспрессировать в дрожжах. См., например, публикацию США № US 2006/0270045 A1. В некоторых вариантах осуществления конкретную эукариотическую клетку-хозяина выбирают, исходя из ее способности вносить желаемые посттрансляционные модификации в тяжелые цепи и/или легкие цепи антител. Например, в некоторых вариантах осуществления клетки CHO продуцируют полипептиды, которые имеют более высокий уровень сialiрования, чем тот же полипептид, продуцируемый в клетках 293.

[0195] Введение одной или нескольких нуклеиновых кислот в желаемую клетку-хозяина можно проводить любым способом, включая, но не ограничиваясь ими, трансфекцию с фосфатом кальция, опосредуемую DEAE-декстраном трансфекцию, опосредуемую катионными липидами трансфекцию, электропорацию, трансдукцию, инфекцию и т.д. Неограничивающие иллюстративные способы описаны,

например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Нуклеиновые кислоты можно трансфицировать в желаемые клетки-хозяева временно или стабильно, в соответствии с любым подходящим способом.

[0196] В некоторых вариантах осуществления один или несколько полипептидов можно продуцировать *in vivo* у животного, модифицированного способами инженерии посредством или трансфицированного одной или несколькими молекулами нуклеиновых кислот, кодирующими полипептиды, согласно любому подходящему способу.

Очистка антител

[0197] Антитела можно очищать любым подходящим способом. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, использование аффинных матриц или хроматографии гидрофобного взаимодействия. Подходящие аффинные лиганды включают антиген и лиганды, которые связывают константные области антител. Например, для связывания константной области и для очистки антитела можно использовать аффинную колонку с белком А, белком G, белком А/G или антителом. Также для очистки некоторых полипептидов может быть пригодна хроматография гидрофобного взаимодействия, например, бутиловая или фениловая колонка. В данной области известно множество способов очистки полипептидов.

Бесклеточная продукция антител

[0198] В некоторых вариантах осуществления антитело продуцируют в бесклеточной системе. Неограничивающие иллюстративные бесклеточные системы описаны, например, в Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004); Endo et al., *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003).

Терапевтические композиции и способы

Способы лечения злокачественной опухоли

[0199] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются способы лечения злокачественной опухоли, включающие введение эффективного количества антитела против CSF1R и эффективного количества по меньшей мере одного

иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят одновременно. Например, терапевтические средства можно вводить путем совместной инфузии или инъектировать приблизительно в одно время. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят последовательно. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R вводят последовательно до или после по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства, так что два терапевтических средства вводят с интервалом 30 минут, 60 минут, 90 минут, 120 минут, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 3 суток, 5 суток, 7 суток или две недели.

[0200] В некоторых вариантах осуществления перед введением по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз антитела против CSF1R. В некоторых вариантах осуществления перед введением антитела против CSF1R вводят по меньшей мере одну, по меньшей мере две, по меньшей мере три дозы, по меньшей мере пять доз или по меньшей мере десять доз по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления последнюю дозу иммуностимулирующего средства по меньшей мере за одну, за две, за три, за пять или за десять суток, или за одну, две, три, пять, двенадцать или двадцать четыре недели до первой дозы ингибитора CSFR1. В некоторых вариантах осуществления последнюю дозу ингибитора CSFR1 вводят по меньшей мере за одну, за две, за три, за пять, за десять суток, или за одну, за две, за три, за пять, за двенадцать или за двадцать четыре недели до первой дозы по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления индивидууму проводили или проводят терапию по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством, и к терапевтическому режиму добавляют антитело против CSF1R.

[0201] В некоторых вариантах осуществления предусматривается способ выбора пациента для комбинированной

терапии антителом против CSF1R и по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством, таким как агонист CD40, включающий определение уровней TAM и/или CD8+ Т-клеток у пациента. В некоторых вариантах осуществления, если уровни TAM у пациента являются высокими, пациента выбирают для комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления, если уровни TAM и CD8+ Т-клеток у пациента являются высокими, пациента выбирают для комбинированной терапии. Уровень TAM или CD8+ Т-клеток считается "высоким", если он по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 100% превышает уровень у индивидуума, который не имеет злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления уровень TAM или CD8+ Т-клеток считается "высоким", если он превышает средний уровень, выявляемый у индивидуумов со злокачественной опухолью. В некоторых вариантах осуществления, если уровни TAM у пациента являются высокими и уровни CD8+ Т-клеток являются низкими, пациента выбирают для комбинированной терапии антителом против CSF1R и по меньшей мере одним иммуностимулирующим средством, таким как агонист CD40. Уровень CD8+ Т-клеток считается "низким", если он находится на уровне или ниже среднего уровня, выявляемого у индивидуумов со злокачественной опухолью. В некоторых вариантах осуществления уровень CD8+ Т-клеток считается "низким", если он по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75% или по меньшей мере на 100% ниже, чем уровень у индивидуума, который не имеет злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления определяют экспрессию CSF1R на TAM пациента. В некоторых вариантах осуществления, если TAM пациента экспрессируют CSF1R, пациента выбирают для комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления, если TAM пациента экспрессируют повышенные уровни CSF1R, пациента выбирают для комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления TAM пациента считают экспрессирующими "повышенные" уровни CSF1R, если уровень CSF1R равен или превышает средний уровень

экспрессируемого CSF1R, выявляемый на TAM у индивидуумов со злокачественной опухолью. В некоторых вариантах осуществления, если экспрессия CSF1R у пациента демонстрирует высокую корреляцию с уровнем CD8+ Т-клеток, пациента выбирают для комбинированной терапии. Корреляцию между уровнями экспрессии считают "высокой", если она равна или превышает средний уровень, выявляемый у индивидуумов со злокачественной опухолью.

[0202] Уровни TAM, экспрессии CSF1R, CD8+ Т-клеток и/или регуляторных Т-клеток можно измерять способами, известными в данной области. Иллюстративные способы включают иммуногистохимию (ИНС), сортировку флуоресцентно-активированных клеток (FACS), белковые чипы и анализы экспрессии генов, такие как секвенирование РНК, генные чипы и количественная ПЦР. В некоторых вариантах осуществления один или несколько маркеров, выбранных из CSF1R, CD68, CD163, CD8 и FoxP3, можно обнаруживать посредством ИНС, FACS или анализа экспрессии генов на срезах опухолей или диссоциированных клетках из срезов опухолей.

[0203] В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль выбрана из плоскоклеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, рака гипофиза, рака пищевода, астроцитомы, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легкого, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, злокачественной опухоли брюшины, печеночно-клеточного рака, желудочно-кишечного рака, рака поджелудочной железы, глиобластомы, рака шейки матки, рака яичника, рака печени, рака мочевого пузыря, гепатомы, рака молочной железы, рака толстого кишечника, рака ободочной и прямой кишки, карциномы эндометрия или матки, карциномы слюнной железы, рака почки, ренального рака, рака печени, рака предстательной железы, рака женских наружных половых органов, рака щитовидной железы, карциномы печени, злокачественной опухоли головного мозга, рака эндометрия, рака яичка, холангиокарциномы, карциномы желчного пузыря, рака желудка, меланомы и различных типов рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого или плоскоклеточную карциному легкого. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет

собой острый миелоидный лейкоз или хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную карциному молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой серозную цистаденокарциному яичника. В некоторых вариантах осуществления рак почки представляет собой светлоклеточную карциному почки. В некоторых вариантах осуществления рак толстого кишечника представляет собой аденокарциному толстого кишечника. В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль выбрана из рака мочевого пузыря, рака шейки матки (такого как плоскоклеточный рак шейки матки), плоскоклеточной карциномы головы и шеи, аденокарциномы прямой кишки, немелкоклеточного рака легкого, рака эндометрия, аденокарциномы предстательной железы, рака толстого кишечника, рака яичника (такого как серозный эпителиальный рак яичника) и меланомы.

[0204] В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R и/или ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцируемое CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 и IL-34 с CSF1R и/или ингибирует фосфорилирование CSF1R, индуцируемое CSF1 и/или IL-34. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR или переменные области антитела, выбранного из huAb1-huAb16, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления антитело против CSF1R содержит CDR или переменные области huAb1.

[0205] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист ингибитора активации Т-клеток, в то время как в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист стимулятора активации Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист CTLA4, LAG-3, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56,

VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGF β , VEGF, KIR, LAG-3, рецептора аденозина A2A, PI3K-дельта или IDO. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFN α , STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства B7 мембраносвязанных белков, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF или костимулирующей или коингибиторной молекулой, связывающейся с представителем семейства рецепторов TNF, такой как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGF/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNF β , TNFR2, TNF α , 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGF β . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает средство, которое является антагонистом или ингибитором цитокина, который ингибирует активацию Т-клеток, такого как IL-6, IL-10, TGF β , VEGF. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антагонист хемокина, такой как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает антитело. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее

средство может включать вакцину, такую как нацеленная на мезотелин вакцина или вакцина против злокачественной опухоли на основе ослабленных листерий, такая как CRS-207.

[0206] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40, например, антитело против CD40. Неограничивающие иллюстративные антитела-агонисты CD40 включают CP-870.893 (Pfizer и VLST); дацетузумаб (Seattle Genetics); R07009789 (Roche); ACD-1013 (Alligator Bioscience); SEA-CD40 (Seattle Genetics) и Chi Lob 7/4 (Univ. Southampton). В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой рекомбинантный CD40L.

Пути введения и носители

[0207] В различных вариантах осуществления антитела можно вводить *in vivo* различными путями, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, внутриартериальный, парентеральный, интраназальный, внутримышечный, внутрисердечный, внутрижелудочковый, интратрахеальный, буккальный, ректальный, внутрибрюшинный, внутрикожный, местный, трансдермальный и интратекальный, или в ином случае посредством имплантации или ингаляции. Рассматриваемые композиции можно составлять в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах; включая, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, клизмы, инъекционные формы, ингаляционные формы и аэрозоли. Молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело, можно наносить на золотые микрочастицы и доставлять внутрикожно с использованием устройства для бомбардировки микрочастицами или "генной пушки", как описано в литературе (см., например, Tang et al., *Nature* 356:152-154 (1992)). Соответствующий состав и путь введения может быть выбран в зависимости от предполагаемого применения.

[0208] В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, предоставляют в составах с широким множеством фармацевтически приемлемых носителей (см., например, Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th

ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Являются доступными различные фармацевтически приемлемый носители, которые включают наполнители, адъюванты и разбавители. Более того, также являются доступными различные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как Ph-корректирующие и буферные средства, средства для коррекции тоничности, стабилизаторы, смачивающие вещества и т.п. Неограничивающие иллюстративные носители включают солевой раствор, забуференный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол и их комбинации.

[0209] В различных вариантах осуществления композиции, содержащие антитела, можно составлять для инъекции, в том числе для подкожного введения, путем растворения, суспендирования или эмульгирования их в водном или неводном растворителе, таком как растительные или другие масла, синтетические глицериды алифатических кислот, сложные эфиры высших алифатических кислот или пропиленгликоль; и, если желательно, с общепринятыми добавками, такими как солюбилизаторы, обеспечивающие изотоничность средства, суспендирующие вещества, эмульгаторы, стабилизаторы и консерванты. В различных вариантах осуществления композиции можно составлять для ингаляции, например, с использованием находящихся под давлением приемлемых пропеллентов, таких как дихлордифторметан, пропан, азот и т.п. В различных вариантах осуществления композиции также можно составлять в виде микрокапсул с замедленным высвобождением, как например, с биodeградируемыми или небиodeградируемыми полимерами. Неограничивающий иллюстративный биodeградируемый состав включает полимер молочная кислота-гликолевая кислота. Неограничивающий иллюстративный небиodeградируемый состав включает полимер сложного эфира глицерина и жирной кислоты. Определенные способы получения таких составов описаны, например, в EP 1 125 584 A1.

[0210] Также предусматриваются фармацевтические упаковки и наборы, содержащие один или несколько контейнеров, каждый из которых содержит одну или несколько доз антитела или комбинации

антител. В некоторых вариантах осуществления предусматривается единичная дозировка, где единичная дозировка содержит заданное количество композиции, содержащей антитело или комбинацию антител с одним или несколькими дополнительными средствами или без них. В некоторых вариантах осуществления такую единичную дозировку предоставляют в одноразовом предварительно заполненном шприце для инъекций. В различных вариантах осуществления композиция, содержащаяся в единичной дозировке, может содержать солевой раствор, сахарозу и т.п.; буфер, такой как фосфат и т.п.; и/или может быть составлена в стабильном и эффективном диапазоне Ph. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления композиция может быть предоставлена в качестве лиофилизированного порошка, который может быть восстановлен добавлением соответствующей жидкости, например, стерильной воды. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит одно или несколько веществ, которые ингибируют агрегацию белка, включая, но не ограничиваясь ими, сахарозу и аргинин. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению содержит гепарин и/или протеогликан.

[0211] Фармацевтические композиции вводят в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного показания. Терапевтически эффективное количество, как правило, зависит от массы индивидуума, подвергаемого лечению, его или ее физического состояния или состояния здоровья, степени выраженности состояния, подвергаемого лечению, или возраста индивидуума, подвергаемого лечению. Как правило, антитела можно вводить в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 10 мкг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне от приблизительно 50 мкг/кг массы тела до приблизительно 5 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне от приблизительно 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне от приблизительно 100 мкг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антитела можно вводить в количестве в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела на дозу.

[0212] Композиции антител можно вводить индивидуумам при необходимости. Определение частоты введения могут проводить специалисты в данной области, такие как лечащий врач, с учетом состояния, подвергаемого лечению, возраста индивидуума, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, общего состояния здоровья индивидуума, подвергаемого лечению, и т.п. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят индивидууму один или несколько раз. В различных вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят индивидууму один раз в месяц, менее одного раза в месяц, например, раз в два месяца или раз в три месяца. В других вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят более одного раза в месяц, например, каждые три недели, каждые две недели или каждую неделю. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят один раз в 1, 2, 3, 4 или 5 недель. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела вводят два раза или три раза в неделю. Эффективную дозу антитела вводят индивидууму по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления эффективную дозу антитела можно вводить несколько раз, в том числе в течение периодов, составляющих по меньшей мере месяц, по меньшей мере шесть месяцев или по меньшей мере год.

Дополнительная комбинированная терапия

[0213] Описанные выше терапевтические комбинации можно вводить отдельно или с другими способами лечения. Их можно предоставлять до, по существу одновременно или после других способов лечения, например, хирургической операции, химиотерапии, лучевой терапии или введения биологического средства, такого как другое терапевтическое антитело. В некоторых вариантах осуществления злокачественная опухоль рецидивирует или прогрессирует после терапии, выбранной из хирургической операции, химиотерапии и лучевой терапии, или их комбинации.

[0214] Для лечения злокачественной опухоли комбинации можно вводить совместно с одним или несколькими дополнительными средствами против злокачественной опухоли, такими как химиотерапевтическое средство, ингибирующее рост средство, вакцина против злокачественной опухоли, такая как вакцина для генной терапии, антиангиогенное средство и/или антинеопластическая композиция. Неограничивающие примеры химиотерапевтического средства, ингибирующего рост средства, вакцины против злокачественной опухоли, антиангиогенного средства и антинеопластической композиции, которые могут использоваться в комбинации с антителами по настоящему изобретению, предоставлены в настоящем описании в разделе "Определения".

[0215] В некоторых вариантах осуществления с комбинацией противовоспалительное лекарственное средство, такое как стероидное или нестероидное противовоспалительное средство (NSAID).

ПРИМЕРЫ

[0216] Примеры, описанные ниже, предназначены исключительно для иллюстрации изобретения, и их не следует считать ограничивающими изобретение каким-либо образом. Примеры не отражают, что описанные ниже эксперименты представляют собой все и единственные проведенные эксперименты. Были сделаны усилия для того, чтобы убедиться в точности используемых количеств (например, количества, температура и т.д.), однако следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если нет иных указаний, части представляют собой части по массе, молекулярная масса представляет собой средневзвешенную молекулярную массу, температура приведена в градусах Цельсия и давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Пример 1: Гуманизированные антитела против CSF1R

[0217] Различные гуманизированные антитела против CSF1R были разработаны ранее. См., например, публикацию PCT № WO 2011/140249.

[0218] Последовательности для всех из гуманизированных переменных областей тяжелой цепи и гуманизированных

вариабельных областей легкой цепи, выровненные с последовательностями родительских вариабельных областей химерного антитела и последовательностями акцепторных вариабельных каркасных областей человека, представлены на фиг.1 (тяжелые цепи) и 2 (легкие цепи). Изменения в гуманизированных последовательностях вариабельной области относительно последовательностей акцепторной вариабельной каркасной области заключены в рамки. Каждая из CDR для каждой из вариабельных областей показана в заключенной в рамку области и обозначена как "CDR" над заключенными в рамку последовательностями.

[0219] В таблице 8 ниже показаны полные последовательности для гуманизированных тяжелых цепей и гуманизированных легких цепей антител huAb1-huAb16. Название и SEQ ID No: гуманизированной тяжелой цепи и гуманизированной легкой цепи каждого из этих антител представлены в таблице 3.

Таблица 3: Гуманизированные тяжелые цепи и легкие цепи huAb1-huAb16

Гуманизированное антитело	Гуманизированная HC	SEQ ID NO	Гуманизированная LC	SEQ ID NO
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65

huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66
--------	----------	----	----------	----

[0220] 16 гуманизированных антител исследовали в отношении связывания с ECD CSF1R человека, яванского макака и мыши, как описано ранее. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249. Было обнаружено, что антитела связываются ECD CSF1R как человека, так и яванского макака, но не с ECD CSF1R мыши. Также было обнаружено, что гуманизированные антитела блокируют связывание CSF1 и IL-34 с CSF1R как человека, так и яванского макака, и ингибируют индуцируемое CSF1 и индуцируемое IL-34 фосфорилирование CSF1R человека, экспрессируемого в клетках CHO. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249.

[0221] K_a , k_d и K_D для связывания с ECD CSF1R человека определены ранее и представлены в таблице 4. См., например, публикацию РСТ № WO 2011/140249.

Таблица 4: Аффинность связывания гуманизированного антитела с CSF1R человека

huAb	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D (нМ)
huAb 0301-L0H0	3,22×10 ⁶	1,11×10 ⁻⁰³	0,35
huAb 0301-L0H1	3,56×10 ⁶	1,22×10 ⁻⁰³	0,34
huAb 0301-L0H2	2,32×10 ⁶	6,60×10 ⁻⁰⁴	0,28
huAb 0301-L1H0	3,29×10 ⁶	1,15×10 ⁻⁰³	0,35
huAb 0301-L1H1	2,87×10 ⁶	9,21×10 ⁻⁰⁴	0,32
huAb 0301-L1H2	2,95×10 ⁶	7,42×10 ⁻⁰⁴	0,25
huAb 0302-L0H1	3,54×10 ⁶	3,69×10 ⁻⁰³	1,04
huAb 0302-L1H1	3,47×10 ⁶	4,04×10 ⁻⁰³	1,17
huAb 0302-L2H1	1,60×10 ⁶	9,14×10 ⁻⁰⁴	0,57
huAb 0302-L0H2	3,40×10 ⁶	1,79×10 ⁻⁰³	0,53
huAb 0302-L1H2	2,71×10 ⁶	1,53×10 ⁻⁰³	0,56
huAb 0302-L2H2	1,84×10 ⁶	8,40×10 ⁻⁰⁴	0,46
huAb 0311-L0H1	1,22×10 ⁶	5,40×10 ⁻⁰⁴	0,44
huAb 0311-L1H1	1,32×10 ⁶	6,64×10 ⁻⁰⁴	0,50
huAb 0311-L0H2	1,34×10 ⁶	4,73×10 ⁻⁰⁴	0,35
huAb 0311-L1H2	1,51×10 ⁶	6,09×10 ⁻⁰⁴	0,40

Пример 2: Усиление противоопухолевой активности с использованием комбинированной терапии

[0222] Самок мышей C57BL/6 в возрасте 6-8 недель содержали по 5 животных на клетку с доступом к корму и воде без ограничений. После поступления в виварий мыши акклиматизировались в течение по меньшей мере 3 суток. Мышей взвешивали и их бока брили перед инокуляцией опухолевой клеточной линии.

[0223] Клеточную линию аденокарциномы толстого кишечника мыши MC38 культивируют в RPMI+10% FBS+2 mM L-глутамин+антибиотик/противогрибковое средство при 37°C с 5% CO₂. Клетки суспендируют в растворе 50%/об. DPBS и 50%/об. матригеля в концентрации 5 миллионов клеток/мл. 100 мкл раствора с клетками (0,5 миллионов клеток) имплантируют в правый блок каждой мыши с использованием иглы 27G1/2. Оседание клеток на дно пробирки предотвращают с использованием иглы 18G и шприца и посредством слабого встряхивания. Мышей подвергают анестезии с использованием изофлурана и для обеспечения более точной имплантации опухолевых клеток. Длину (L) и ширину (W) каждой опухоли измеряют с использованием электронного толщиномера и объем (V) опухоли вычисляют с использованием $V=(L \times W^2)/2$. После достижения среднего объема опухоли приблизительно 105 мм³, мышей распределяют на группы, и им проводят дозирование, как рассмотрено ниже.

Группы и дозирование

[0224] Мышей распределяют на следующие группы и вводят химерное антитело крысы против CSF1R мыши (IgG1 мыши; обозначаемое как "cmFPA008") и/или антитело против CD40 FGK45 (Bio X Cell; см. Rolink et al., 1996, *Immunity* 5:319-330) по схемам дозирования, описанным ниже.

- **Контроль:** IgG мыши, 30 мг/кг, в/б 1x/wk, начиная на 0 сутки. IgG крысы, 100 мкг в/б на 0 сутки.

- **huAb1:** антитело против CSF1R, 30 мг/кг, в/б. 1x/wk, начиная на 0 сутки. IgG крысы, 100 мкг в/б на 0 сутки.

- **Антитело против CD40 (высокая):** антитело против CD40, 100

мкг в/б на 0 сутки. IgG мыши, 30 мг/кг, в/б, 1x/wk, начиная на 0 сутки.

- **Комбинация (высокая)**: антитело против CSF1R, 30 мг/кг, в/б, 1x/wk, начиная на 0 сутки, антитело против CD40, 100 мкг в/б на 0 сутки.

- **Антитело против CD40 (низкая)**: антитело против CD40, 30 мкг, в/б на 0 сутки. IgG мыши, 30 мг/кг, в/б. 1x/wk, начиная на 0 сутки.

- **Комбинация (низкая)**: антитело против CSF1R, 30 мг/кг, в/б, 1x/wk, начиная на 0 сутки, антитело против CD40, 30 мкг в/б на 0 сутки.

[0225] Схема дозирования и распределение на группы показаны ниже в таблице 5:

Таблица 5: Дозирование и распределение на группы в исследовании

Группа	Лечение #1: химерное Ab1	Дозирование (мг/кг, схема)	Лечение #2: антитело против CD40	Дозирование (мг/кг, схема)	Мыши (n)
1	IgG мыши	30, 1x в неделю (qw)	IgG крысы	100 мкг на 0 сутки	10
2	Антитело против CSF1R				10
3	IgG мыши		Антитело против CD40	100 мкг на 0 сутки	10
4	Антитело против CSF1R				10
5	IgG мыши				10
6	Антитело против CSF1R				30 мкг на 0 сутки

[0226] Животных умерщвляют перед окончанием исследования, если наблюдают любые из следующих признаков:

- Снижение массы тела, равное или превышающее 15% от

первоначальной массы тела

- Наблюдают изъязвление опухоли

- Мыши выглядят умирающими

- Индивидуальный объем опухоли равен или превышает 10% от первоначальной массы тела

[0227] Проводят взятие плазмы для фармакокинетического (PK) анализа. В последний день исследования проводят взятие цельной крови посредством внутрикардиального отбора и выделяют плазму для анализа PK (биоаналитическая группа). По меньшей мере пять (5) опухолей из каждой группы собирают для следующего анализа. Изоляты единичных клеток опухолей получают посредством обработки коллагеназой и FACS используют для исследования инфильтрации иммунных клеток в опухоль(и). Срезы опухолей также быстро замораживают в жидком азоте и хранят при -80°C для экстракции белка и мРНК. Срезы опухоли заливают соединением Optimum Cutting Temperature (OCT) и хранят при -80°C . Срезы опухолей также помещают в 10% забуференный формалин на ночь, а затем переносят в 70% этанол на следующие сутки.

[0228] Результаты этого эксперимента представлены на фиг.3 и 4. Как показано на фиг.3, комбинация антитела против CSF1R и антитела против CD40 (высокая) приводила к ранней регрессии опухоли с последующим стазом опухоли. Комбинация антитела против CSF1R и антитела против CD40 (низкая) также продемонстрировала более высокую эффективность, чем любой из способов лечения отдельно. На фиг.4 показаны индивидуальные объемы опухолей на (A) 11 сутки и (B) 13 сутки. В таблице 6 показана статистика объема опухоли на 11 сутки и 13 сутки с использованием одностороннего ANOVA. Комбинация антитела против CSF1R и антитела против CD40 (высокая) продемонстрировала значительно лучшую эффективность, чем любой из способов лечения отдельно.

Таблица 6: Статистика объема опухоли

Группа	11 сутки			13 сутки		
	Средний TV±SD	%TGI	Значение p	Средний TV±SD	%TGI	Значение p
IgG/IgG	729,3 ± 183,8	0,00	-	942,4 ± 278,3	0,00	-
Антитело против CSF1R /IgG против комбинации (низкая)	579,2 ± 87,87	20,58	0,0037	710,0 ± 80,05	24,66	0,0004
IgG/антитело против CD40 (низкая) против комбинации (низкая)	452,5 ± 111,9	37,95	0,5888 ns	645,2 ± 162,0	31,53	0,0139
IgG/антитело против CD40 (высокая) против комбинации (высокая)	450,8 ± 105,6	38,18	< 0,0001	650,6 ± 151,5	30,96	< 0,0001

Комбинация (высокая) против антитела против CSF1R/IgG	157,4 ± 55,00	78,41	< 0,0001	223,3 ± 98,32	76,31	< 0,0001
--	------------------	-------	----------	------------------	-------	----------

[0229] На фиг.5 показана масса тела для всех животных в исследовании, измеряемая по меньшей мере два раза в неделю. Ни для одной из группы не наблюдали значимых отличий массы относительно контроля.

Таблица последовательностей

В таблице 10 представлены определенные последовательности, описанные в настоящем описании. Все последовательности полипептидов и антител показаны без лидерных последовательностей, если нет иных указаний.

Таблица 10: Последовательности и описания

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	hCSF1R (полнора- мерная, без лидерной последова- тельности)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT
		LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL
		YVKDPARPWN VLAQEVVVF E DQDALLPCLL TDPVLEAGVS
		LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA
		LMGGRKVM SI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA
		AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK
		VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA
		YLNLSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL
		GPFS DHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY
		SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC
		AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS
		QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI
		PISAGANTHP pdEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLLLYK
		YKQKPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR
		NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK
		STAHADKEEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV
		LVITEYCCYG DLLNFLRKA EAMLGPSLSP GQDPEGVDY
		KNIHLEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE
		QDLDKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMAFL ASKNCIHRDV
		AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV
KWMAPE SIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI		
LVNSKFKYKLV KDG YQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH		

		RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCCEQGD I AQPLLQPNNY QFC
2	hCSF1R (полно- размерная+ лидерная последова- тельность)	MGPGVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNGSVEW DGPPSPHWT L YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPAWPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFDFVFLQHN NTKLAI PQQS DFHNNRYQKV LTLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGHSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKD TY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWF INGSGTLLCA ASGYQPQNV T WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHP DEF LFTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLYKY KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADEKEAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGVDYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDL LHFSS QVAQGMAFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPVK WMAPESI FDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEP THR PTFQQICSF L QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGGSGSSSS ELEEESSSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPAWPWN VLAQEVVVF E DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSS I SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDFVFLQH NNTKLAI PQQ SDFHNNRYQK VLTNLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQKGHST SMFFRVVESA YLNLSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL

		<p> GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH </p>
6	hCSF1R ECD.506-Fc	<p> IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPPSPHWT LYS DGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKD PARPWN VLAQEVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVM SI SIRLKVQKVI PGPPAL TLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGKHST SMFFRVVESA YLNLSS EQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQG FNW TYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK </p>
7	сyноCSF1R ECD (с лидерной последова- тельностью)	<p> MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNT TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKD PARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPAL TLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGKHSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQG FNW TYLG PFSDHQPEPK LANATTKD TY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTS INSGTLLCA ASGYQPQNV TLWLCAGHTDR </p>

		CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR
8	сyноCSF1R ECD-Fc (с лидерной последова- тельностью)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPAWPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAI PQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDXY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIPTS INSGTLLCA ASGYPPQNVY WLQCAGHTDR CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNNHYT QKSLSLSPGK
3	Лидерная последова- тельность легкой цепи	METDTLLLWV LLLWVPGSTG
4	Лидерная последова- тельность тяжелой цепи	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS
9	Вариабельн ая область тяжелой цепи Fab	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTVTV SS

	0301	
10	Вариабельная область легкой цепи Fab 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K
11	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHWVVKQK PGGLEWIGY INPYTDVTYVY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGSITVS S
12	Вариабельная область легкой цепи Fab 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
13	Вариабельная область тяжелой цепи Fab 0311	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QKKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SS
14	Вариабельная область легкой цепи Fab 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSHMNWY QKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	CDR1 тяжелой цепи 0301	GYTFTDNYMI
16	CDR2 тяжелой цепи 0301	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	CDR3 тяжелой цепи 0301	ESPYFSNLYV MDY

18	CDR1 легкой цепи 0301	KASQSVDYDG DNYMN
19	CDR2 легкой цепи 0301	AASNLES
20	CDR3 легкой цепи 0301	HLSNEDLST
21	CDR1 тяжелой цепи 0302	GYTFSDFNIIH
22	CDR2 тяжелой цепи 0302	YINPYTDVTV YNEKFKG
23	CDR3 тяжелой цепи 0302	YFDGTFDYAL DY
24	CDR1 легкой цепи 0302	RASESVDNYG LSFMN
25	CDR2 легкой цепи 0302	TASNLES
26	CDR3 легкой цепи 0302	QQSKELPWT
27	CDR1 тяжелой цепи 0311	GYIFTDYNMH
28	CDR2 тяжелой цепи 0311	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	CDR3 тяжелой	ALYHSNFGWY FDS

	цепи 0311	
30	CDR1 легкой цепи 0311	KASQSVDYDG DSHMN
31	CDR2 легкой цепи 0311	TASNLES
32	CDR3 легкой цепи 0311	QQGNEDPWT
33	Тяжелая цепь сAb 0301	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
34	Легкая цепь сAb 0301	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
35	Тяжелая цепь сAb 0302	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTVY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSITVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV

		DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIIEKTISKA KGQPREPQVY TLPQSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
36	Легкая цепь cAb 0302	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL SLLTSLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
37	Тяжелая цепь cAb 0311	EIQLOQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QKSLLEWME INPNNGVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVCHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPV VTCVVVDVSD EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
38	Легкая цепь cAb 0311	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSD YDGDSHMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL SLLTSLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
39	Вариабельн ая область тяжелой цепи h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLTLTV SS
40	Вариабельн	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA

	ая область тяжелой цепи h0301-H1	PGQGLEWMGD MELSSLRSED SS	INPYNGGTF TAVYYCARES	NQKFKGRVTI PYFSNLYVMD	TVDKSTSTAY YWGQGTLLTV
41	Вариабельн ая область тяжелой цепи h0301-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWIGD MELSSLRSED SS	VKKPGSSVKV INPYNGGTF TAVYYCARES	SCKASGYTFT NQKFKGRATL PYFSNLYVMD	DNYMIWVRQA TVDKSTSTAY YWGQGTLLTV
42	Вариабельн ая область тяжелой цепи H0302-H1	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGY MELSSLRSED	VKKPGSSVKV INPYTDVTY TAVYYCASYF	SCKASGYTFS NEKFKGRVTI DGTFDYALDY	DFNIHWVRQA TSDKSTSTAY WGQGTLLTVS S
43	Вариабельн ая область тяжелой цепи H0302-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWIGY MELSSLRSED	VKKPGSSVKV INPYTDVTY TAVYYCASYF	SCKASGYTFS NEKFKGRATL DGTFDYALDY	DFNIHWVRQA TSDKSTSTAY WGQGTLLTVS S
44	Вариабельн ая область тяжелой цепи H0311-H1	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SS	VKKPGSSVKV INPNNGVVY TAVYYCTRAL	SCKASGYIFT NQKFKGRVTI YHSNFGWYFD	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLLTV
45	Вариабельн ая область тяжелой цепи H0311-H2	QVQLVQSGAE PGQGLEWMGE MELSSLRSED SS	VKKPGSSVKV INPNNGVVY TAVYYCTRAL	SCKASGYIFT NQKFKGTTTL YHSNFGWYFD	DYNMHWVRQA TVDKSTSTAY SWGQGTLLTV
46	Вариабельн ая область легкой цепи h0301-L0	EIVLTQSPAT QQKPGQAPRL SLEPEDFAVY	LSLSPGERAT LIYAASNLES YCHLSNEDLS	LSCKASQSVD GIPARFSGSG TFGGGTKVEI K	YDGDNYMNWY SGTDFTLTIS
47	Вариабельн	NIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCKASQSVD	YDGDNYMNWY

	ая область легкой цепи h0301-L1	QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
48	Вариабельн ая область легкой цепи H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
49	Вариабельн ая область легкой цепи H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
50	Вариабельн ая область легкой цепи H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI K
51	Вариабельн ая область легкой цепи H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDSHMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
52	Вариабельн ая область легкой цепи H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSKASQSVD YDGDSHMNWy QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
53	Тяжелая цепь h0301-H0	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLLTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT KTYTCNV DHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP

		SVFLFPPKPK	DTLMISRTP	VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY
		VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE
		YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM
		TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
		DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ
		KSLSLSLGK			
54	Тяжелая цепь h0301-H1	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFT	DNYMIWVRQA
		PGQGLEWMD	INPYNGGTTT	NQKFKGRVTI	TVDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCARES	PYFSNLYVMD	YWGQGTLLTV
		SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT
		VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHK	PSNTKVDKRV	ESKYGPPCPP	CPAPEFLGGP
		SVFLFPPKPK	DTLMISRTP	VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY
		VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE
		YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM
		TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
		DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ
		KSLSLSLGK			
55	Тяжелая цепь h0301-H2	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFT	DNYMIWVRQA
		PGQGLEWIGD	INPYNGGTTT	NQKFKGRATL	TVDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCARES	PYFSNLYVMD	YWGQGTLLTV
		SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT
		VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
		KTYTCNVDHK	PSNTKVDKRV	ESKYGPPCPP	CPAPEFLGGP
		SVFLFPPKPK	DTLMISRTP	VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY
		VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE
		YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM
		TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
		DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ
		KSLSLSLGK			
56	Тяжелая цепь H0302-H1	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFS	DFNIHWVRQA
		PGQGLEWMDY	INPYTDVTYV	NEKFKGRVTI	TSDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCASYF	DGTFDYALDY	WGQGTLLTVS
		SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	KDYFPEPVTV
		SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTK

		TYTCNVDPHKP	SNTKVDKRVE	SKYGPPCPPC	PAPEFLGGPS
		VFLFPPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSQE	DPEVQFNWYV
		DGVEVHNAKT	KPREEQFNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY
		KCKVSNKGLP	SSIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSQEEMT
		KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTPPVLD
		SDGSFFLYSR	LTVDKSRWQE	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK
		SLSLSLGK			
57	Тяжелая цепь H0302-H2	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYTFS	DFNIHWVRQA
		PGQGLEWIGY	INPYTDVTYV	NEKFKGRATL	TSDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCASYF	DGTFDYALDY	WGQGTLLVTVS
		SASTKGPSVF	PLAPCSRSTS	ESTAALGCLV	KDYFPEPVTV
		SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTK
		TYTCNVDPHKP	SNTKVDKRVE	SKYGPPCPPC	PAPEFLGGPS
		VFLFPPPKPKD	TLMISRTPEV	TCVVVDVSQE	DPEVQFNWYV
		DGVEVHNAKT	KPREEQFNST	YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY
		KCKVSNKGLP	SSIEKTISKA	KGQPREPQVY	TLPPSQEEMT
		KNQVSLTCLV	KGFYPSDIAV	EWESNGQPEN	NYKTTPPVLD
		SDGSFFLYSR	LTVDKSRWQE	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK
		SLSLSLGK			
58	Тяжелая цепь H0311-H1	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYIFT	DYNMHWVRQA
		PGQGLEWMGE	INPNNGVVVY	NQKFKGRVTI	TVDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCTRAL	YHSNFGWYFD	SWGQGTLLVTV
		SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT
		VSWNSGALTS	GVHTFPAVLQ	SSGLYSLSSV	VTVPSSSLGT
		KTYTCNVDPHK	PSNTKVDKRV	ESKYGPPCPP	CPAPEFLGGP
		SVFLFPPPKPK	DTLMISRTPE	VTCVVVDVSQ	EDPEVQFNWY
		VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE
		YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	YTLPPSQEEM
		TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL
		DSDGSFFLYS	RLTVDKSRWQ	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ
		KSLSLSLGK			
59	Тяжелая цепь H0311-H2	QVQLVQSGAE	VKKPGSSVKV	SCKASGYIFT	DYNMHWVRQA
		PGQGLEWMGE	INPNNGVVVY	NQKFKGTTTL	TVDKSTSTAY
		MELSSLRSED	TAVYYCTRAL	YHSNFGWYFD	SWGQGTLLVTV
		SSASTKGPSV	FPLAPCSRST	SESTAALGCL	VKDYFPEPVT

		VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPVSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
60	Легкая цепь h0301-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
61	Легкая цепь h0301-L1	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
62	Легкая цепь H0302-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
63	Легкая цепь H0302-L1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
64	Легкая цепь H0302-L2	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQOSKELPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF

		IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTL SKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
65	Легкая цепь H0311-L0	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWX QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTL SKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
66	Легкая цепь H0311-L1	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWX QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL S TLTL SKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
67	CSF1 человека	EEVSEYCSHM IGSGHLQSLQ RLIDSQMET S CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
68	IL-34 человека	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVSL SATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTL L LNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPOSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RPVRAQGEGL LP
69	FR1 акцептора А человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	FR2 акцептора А человека	WVRQAPGQGL EWMG
71	FR3 акцептора А человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
72	FR4	WGQGTLVTVS S

	акцептора А человека	
73	FR1 акцептора В человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	FR2 акцептора В человека	WVRQAPGQGL EWMG
75	FR3 акцептора В человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDТАVYYC AR
76	FR4 акцептора В человека	WGQGTЛVTVSS
77	FR1 акцептора С человека	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	FR2 акцептора С человека	WVRQAPGQGL EWMG
79	FR3 акцептора С человека	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDТАVYYC AR
80	FR4 акцептора С человека	WGQGTЛVTVS S
81	FR1 акцептора D человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
82	FR2 акцептора D человека	WYQQKPGQAP RLLIY
83	FR3 акцептора D человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC

84	FR4 акцептора D человека	FGGGTKVEIK
85	FR1 акцептора E человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
86	FR2 акцептора E человека	WYQQKPGQAP RLLIY
87	FR3 акцептора E человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
88	FR4 акцептора E человека	FGQGTKVEIK
89	FR1 акцептора F человека	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
90	FR2 акцептора F человека	WYQQKPGQAP RLLIY
91	FR3 акцептора F человека	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
92	FR4 акцептора F человека	FGQGTKVEIK
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNGSVE WDGPISPYWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCLELED PMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEAVLPLCI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNVRVH PEPPQIKLEP SKLVIRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVESA YLNLTSEQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNWTYL

		GPFEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFLNRV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAQALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVI IQSQ LPIGTLKHNM TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
94	IgG4 S241P человека	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
95	Igк человека	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
96	Предшестве ник CD40 человека (с сигнальной последоват ельностью) UniProtKB/ Swiss- Prot: P25942.1, 04-MAR- 2015	MVRLPLQCVL WGCLLTAVHP EPPTACREKQ YLINSQCCSL CQPGQKLVSD CTEFTETECL PCGESEFLDT WNRETHCHQH KYCDPNLGLR VQQKGTSETD TICTCEEGWH CTSEACESCV LHRSCSPGFG VKQIATGVSD TICEPCVGF FSNVSSAFEK CHPWTSCETK DLVVQQAGTN KTDVVCQPQD RLRALVVIPI IFGILFAILL VLVFIKKVAK KPTNKAPHPK QEPQEINFPD DLPGSNTAAP VQETLHGCQP VTQEDGKESR ISVQERQ

97	CD40 человека (зрелый, без сигнальной последова- тельности)	EPPTACREKQ PCGESEFLDT TICTCEEHWH TICEPCVGF KTDVVCQPQD KPTNKAPHPK VTQEDGKESR	YLINSQCCSL WNRETHCHQH CTSEACESC FSNVSSAFEK RLRALVVIPI QEPQEIINFPD ISVQERQ	CQPGQKLVSD KYCDPNLGLR LHRSCSPGFG CHPWTSCETK IFGILFAILL DLPGSNTAAP	CTEFTETECL VQQKGTSETD VKQIATGVSD DLVVQQAGTN VLVFIKKVAK VQETLHGCQP
98	Тяжелая цепь дацетузума ба	EVQLVESGGG PGKGLEWVAR VIPNAGGTSY TAVYYCAREG IYWWGQGLV CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW REPQVYTLPP SREEMTKNQV TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD SPGK	LVQPGGSLRL NQKFKGRFTL TVSSASTKGP TSGVHTFPAV KVEPKSCDKT VDVSHEDPEV LNGKEYKCKV SLTCLVKGFY KSRWQQGNVF	SCAASGYSFT SVDNSKNTAY SVFPLAPSSK LQSSGLYSL HTCPPCPAPE KFNWYVDGVE SNKALPAPIE PSDIAVEWES SCSVMHEALH	GYIHWVRQA LQMNSLRAED STSGGTAALG SVVTVPSSSL LLGGPSVFLF VHNAKTKPRE KTISKAKGQP NGQPENNYKT NHYTQKSLSL
99	Легкая цепь дацетузума ба	DIQMTQSPSS YQQKPGKAPK LLIYTVSNRF YFCSQTTHVP LNNFYPREAK VQWKVDNALQ YEKHKVYACE VTHQGLSSPV	LSASVGDRVT SGVPSRFSGS IKRTVAAPSV SGNSQESVTE TKSFNRGEC	ITCRSSQSLV GSGTDFTLTI FIFPPSDEQL QDSKDSTYSL	HSNGNTFLHW SSLQPEDFAT KSGTASVVCL SSTLTLSKAD

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ:

<110> FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.
 MASTELLER, Emma
 BRENNAN, Thomas
 BELLOVIN, David
 BAKER, Kevin
 WONG, Brian

<120> КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

<130> 01134-0044-00PCT

<150> US 62/146,766
 <151> 2015-04-13

<150> US 62/190,945
 <151> 2015-07-10

<160> 99

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 953
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> дополнительный признак
 <222> (1)..(953)
 <223> hCSF1R (полноразмерный, без лидерной последовательности)

<400> 1

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
 1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
 20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
 35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
 50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
 65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
 85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
 100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
 115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
 130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
 145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu Phe Leu Phe
 485 490 495

Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu Leu Leu Leu
 500 505 510

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln
 515 520 525

Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe
 530 535 540

Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg
 545 550 555 560

Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys
 565 570 575

Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu
 580 585 590

Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys
 595 600 605

Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His
 610 615 620

Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val
 625 630 635 640

Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu
 645 650 655

Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln
 660 665 670

Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys
 675 680 685

Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr
 690 695 700

Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu
 705 710 715 720

Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu
 725 730 735

Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser
 740 745 750

Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr
 755 760 765

Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile
 770 775 780

Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val
 785 790 795 800

Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln
 805 810 815

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu
 820 825 830

Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys
 835 840 845

Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys
 850 855 860

Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His
 865 870 875 880

Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln
 885 890 895

Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg
 900 905 910

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser
 915 920 925

Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu
 930 935 940

Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
 945 950

<210> 2
 <211> 972
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> дополнительный признак
 <222> (1)..(972)
 <223> hCSF1R (полноразмерный, + лидерная последовательность)

<400> 2

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
 20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
 35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
 65 70 75 80

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
 85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
 130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
 500 505 510

Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
 515 520 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
 530 535 540

Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
 545 550 555 560

Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu
 565 570 575

Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala
 580 585 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp
 595 600 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala
 610 615 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu
 625 630 635 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
 645 650 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
 660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
 675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
 690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
 705 710 715 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
 725 730 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
 740 745 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
 755 760 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
 770 775 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
 785 790 795 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
 805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
 820 825 830

Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
 835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
 850 855 860

Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
 865 870 875 880

Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
 885 890 895

Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
900 905 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
915 920 925

Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
930 935 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
945 950 955 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
965 970

<210> 3

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: лидерная последовательность легкой цепи

<400> 3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
20

<210> 4

<211> 19

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: лидерная последовательность тяжелой цепи

<400> 4

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 5

<211> 487

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: hCSF1R ECD.506

<400> 5

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn

245

250

255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His
 485

<211> 719
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: hCSF1R ECD.506-Fc

<400> 6

Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val Lys Pro Gly
1 5 10 15

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 7
<211> 506
<212> BEJOK

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: сунoCSF1R ECD (с лидерной последовательностью)

<400> 7

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn

225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp

485

490

495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg
500 505

<210> 8

<211> 740

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: суноCSF1R ECD-Fc (с лидерной последовательностью)

<400> 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala
85 90 95

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 500 505 510

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 515 520 525

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 530 535 540

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 545 550 555 560

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 565 570 575

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 580 585 590

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 595 600 605

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 610 615 620

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 625 630 635 640

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 645 650 655

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 660 665 670

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 675 680 685

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 690 695 700

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
705 710 715 720

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
725 730 735

Ser Pro Gly Lys
740

<210> 9

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи Fab 0301

<400> 9

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи Fab 0301

<400> 10

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи Fab 0302

<400> 11

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи Fab 0302

<400> 12

Asp Val Val Val Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 13

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи Fab 0311

<400> 13

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи Fab 0311

<400> 14

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 15

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR1 тяжелой цепи 0301

<400> 15

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile
1 5 10

<210> 16

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR2 тяжелой цепи 0301

<400> 16

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 17

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR3 тяжелой цепи 0301

<400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 18

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR1 легкой цепи 0301

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 19

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR2 легкой цепи 0301

<400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 20

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR3 легкой цепи 0301

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr
1 5

<210> 21

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR1 тяжелой цепи 0302

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His
1 5 10

<210> 22

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR2 тяжелой цепи 0302

<400> 22

Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: CDR3 тяжелой цепи 0302

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 24
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR1 легкой цепи 0302

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 25
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR2 легкой цепи 0302

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR3 легкой цепи 0302

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 27
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR1 тяжелой цепи 0311

<400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 28
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR2 тяжелой цепи 0311

<400> 28

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR3 тяжелой цепи 0311

<400> 29

Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 30
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR1 легкой цепи 0311

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn
1 5 10 15

<210> 31
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR2 легкой цепи 0311

<400> 31

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: CDR3 легкой цепи 0311

<400> 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 33

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь cAb 0301

<400> 33

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195

200

205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 34
<211> 218
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: легкая цепь cAb 0301

<400> 34

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 35

<211> 448

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь cAb 0302

<400> 35

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

195

200

205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<211> 218
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: легкая цепь cAb 0302

<400> 36

Asp Val Val Val Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 37
<211> 449
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: тяжелая цепь cAb 0311

<400> 37

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210

215

220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<211> 218
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: легкая цепь cAb 0311

<400> 38

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 39
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи h0301-H0

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи h0301-H1

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи h0301-H2

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42

<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи H0302-H1

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи H0302-H2

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи H0311-H1

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область тяжелой цепи H0311-H2

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи h0301-L0

<400> 46

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 47

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи h0301-L1

<400> 47

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 48

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи h0302-L0

<400> 48

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 49

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи H0302-L1

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 50

<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи H0302-L2

<400> 50

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 51
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: переменная область легкой цепи H0311-L0

<400> 51

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 52

<211> 111

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: вариабельная область легкой цепи H0311-L1

<400> 52

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь h0301-H0

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20

25

30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275

280

285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 54

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь h0301-H1

<400> 54

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 55

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь h0301-H2

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 56

<211> 448

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь H0302-H1

<400> 56

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 57

<211> 448

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь H0302-H2

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Thr Asp Val Thr Val Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr

325

330

335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 58

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь H0311-H1

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 59

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь H0311-H2

<400> 59

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Thr Thr Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355

360

365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 60

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь h0301-L0

<400> 60

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 61

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь h0301-L1

<400> 61

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь H0302-L0

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 63

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь H0302-L1

<400> 63

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85

90

95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 64

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь H0302-L2

<400> 64

Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь H0311-L0

<400> 65

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

 <210> 66
 <211> 218
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая: легкая цепь H0311-L1

 <400> 66

 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

 Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67
<211> 158
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> дополнительный признак
<222> (1)..(158)
<223> CSF1 человека

<400> 67

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
1 5 10 15

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
20 25 30

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
35 40 45

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
50 55 60

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
65 70 75 80

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
85 90 95

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
100 105 110

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
115 120 125

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
130 135 140

Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser
145 150 155

<210> 68
<211> 222
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> дополнительный признак
<222> (1)..(222)
<223> IL-34 человека

<400> 68

Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr
1 5 10 15

Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln
20 25 30

Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr
35 40 45

Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln
50 55 60

Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser
65 70 75 80

Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp

85

90

95

Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly
 100 105 110

Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu
 115 120 125

Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu
 130 135 140

Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys
 145 150 155 160

Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro
 165 170 175

Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu
 180 185 190

Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly
 195 200 205

Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro
 210 215 220

<210> 69

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: FR1 акцептора А человека

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 70

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: FR2 акцептора А человека

<400> 70

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 71
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора А человека
<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 72
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора А человека
<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 73
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR1 акцептора В человека
<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 74
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR2 акцептора В человека
<400> 74

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 75
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора В человека
<400> 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 76
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора В человека
<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 77
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR1 акцептора С человека
<400> 77

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 78
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR2 акцептора С человека
<400> 78

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 79
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора С человека

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 80
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора С человека

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR1 акцептора D человека

<400> 81

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 82
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR2 акцептора D человека

<400> 82

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 83
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора D человека

<400> 83

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 84
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора D человека

<400> 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 85
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR1 акцептора E человека

<400> 85

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 86
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR2 акцептора E человека

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 87
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора E человека
<400> 87

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 88
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора E человека
<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 89
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR1 акцептора F человека
<400> 89

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 90
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR2 акцептора F человека
<400> 90

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 91
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR3 акцептора F человека

<400> 91

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 92
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: FR4 акцептора F человека

<400> 92

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 93
<211> 719
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая: mCSF1R ECD-Fc

<400> 93

Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser
35 40 45

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
50 55 60

Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val
 85 90 95

Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp
 100 105 110

Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln
 115 120 125

Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr
 145 150 155 160

Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val
 165 170 175

Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr
 195 200 205

Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys
 210 215 220

Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys
 225 230 235 240

Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met
 260 265 270

Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln
 275 280 285

Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val
 290 295 300

His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg
 325 330 335

Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala
340 345 350

Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp
355 360 365

Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser
370 375 380

Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val
385 390 395 400

Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His
405 410 415

Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr
420 425 430

His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln
435 440 445

Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys
450 455 460

Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser Gln Tyr Phe Arg Ala Val
465 470 475 480

Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710 715

<210> 94

<211> 327

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: IgG4 S241P человека

<400> 94

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 95

<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> дополнительный признак
<222> (1)..(107)
<223> Ig? человека

<400> 95

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 96
<211> 277
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> дополнительный признак
<222> (1)..(277)
<223> предшественник CD40 человека (с сигнальной последовательностью)

<400> 96

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu
20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val
35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu
50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His
65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr
85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr
100 105 110

Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly
115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu
130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys
145 150 155 160

Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln
165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu
180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile
195 200 205

Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn
210 215 220

Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp
225 230 235 240

Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His
245 250 255

Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser
260 265 270

Val Gln Glu Arg Gln
275

<210> 97
<211> 257

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>

<221> дополнительный признак

<222> (1)..(257)

<223> CD40 человека (зрелый без сигнальной последовательности)

<400> 97

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln
1 5 10 15

Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr
20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu
35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp
50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp
65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys
85 90 95

Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys
100 105 110

Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val
115 120 125

Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp
130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn
145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg Ala Leu Val
165 170 175

Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile Leu Leu Val Leu
180 185 190

Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn Lys Ala Pro His
195 200 205

Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp Asp Leu Pro Gly

210

215

220

Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His Gly Cys Gln Pro
225 230 235 240

Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser Val Gln Glu Arg
245 250 255

Gln

<210> 98

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: тяжелая цепь дацетузумаба

<400> 98

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Val Ile Pro Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Tyr Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 99

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая: легкая цепь дацетузимаба

<400> 99

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Ser Gln Thr
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180

185

190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли у индивидуума, включающий введение индивидууму антитела против CSF1R и по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства, выбранного из средств, относящихся к одной или нескольким из следующих категорий:

а. агонист иммуностимулирующей молекулы, в том числе костимулирующей молекулы, такой как иммуностимулирующая молекула, находящаяся на Т-клетке или NK-клетке;

б. антагонист иммунной ингибиторной молекулы, в том числе коингибиторной молекулы, такой как иммуностимулирующая молекула, находящаяся на Т-клетке или NK-клетке;

с. антагонист LAG-3, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGF β , VEGF, KIR, LAG-3, рецептора аденозина A2A, PI3K-дельта или IDO;

д. агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFN α , STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4;

е. средство, которое связывается с представителем семейства B7 мембраносвязанных белков, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6;

ф. средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF или костимулирующей или коингибиторной молекулой, связывающейся с представителем семейства рецепторов TNF, такими как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGL/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNF β , TNFR2, TNF α , 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGF β ;

г. средство, которое является антагонистом или ингибитором цитокина, который ингибирует активацию Т-клеток, такого как IL-

6, IL-10, TGF β , VEGF;

h. агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α ; и

i. антагонист хемокина, такого как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4.

2. Способ по п.1, где по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40, такой как антитело против CD40, и необязательно включает по меньшей мере одно дополнительное иммуностимулирующее средство по п.1(a)-(h).

3. Способ по п.2, где агонист CD40 включает антитело против CD40, содержащее CDR антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

4. Способ по п.3, где антитело против CD40 содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

5. Способ по п.4, где антитело против CD40 представляет собой антитело, выбранное из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

6. Способ по п.2, где агонист CD40 включает рекомбинантный CD40L.

7. Способ по любому из предшествующих п.п., где антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят одновременно или последовательно.

8. Способ по любому из предшествующих п.п., где антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство вводят одновременно.

9. Способ по п.7, где одну или несколько доз по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства вводят до введения антитела против CSF1R.

10. Способ по п.7, где одну или несколько доз антитела против CSF1R вводят до введения иммуностимулирующего средства.

11. Способ по любому из предшествующих п.п., где злокачественная опухоль выбрана из немелкоклеточного рака легкого, меланомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака

яичника, рака поджелудочной железы, почечно-клеточного рака, печеночно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, лимфомы Ходжкина, рака легкого, глиомы, мультиформной глиобластомы, рака толстого кишечника, рака молочной железы, рака кости, рака кожи, рака матки, рака желудка, гастрального рака, лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, рака предстательной железы, мезотелиомы и рака почки.

12. Способ по любому из предшествующих п.п., где злокачественная опухоль является рецидивирующей или прогрессирующей после терапии, выбранной из хирургической операции, химиотерапии, лучевой терапии или их комбинации.

13. Способ по любому из предшествующих п.п., где антитело против CSF1R блокирует связывание CSF1 и/или IL-34 с CSF1R.

14. Способ по любому из предшествующих п.п., где антитело против CSF1R ингибирует индуцируемое лигандом фосфорилирование CSF1R *in vitro*.

15. Способ по любому из предшествующих п.п., где антитело выбрано из:

а) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 46;

б) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 15, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 16, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 18, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 19, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 20; и

с) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

16. Способ по п.15, где антитело представляет собой гуманизированное антитело.

17. Способ по п.15 или п.16, где антитело выбрано из Fab,

Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂.

18. Композиция, содержащая антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство, выбранное из средств, относящихся к одной или нескольким из следующих категорий:

а. агонист иммуностимулирующей молекулы, в том числе костимулирующей молекулы, такой как иммуностимулирующая молекула, находящаяся на Т-клетке или НК-клетке;

б. антагонист иммунной ингибиторной молекулы, в том числе коингибиторной молекулы, такой как иммуностимулирующая молекула, находящаяся на Т-клетке или НК-клетке;

с. антагонист LAG-3, галектина 1, галектина 9, CEACAM-1, BTLA, CD25, CD69, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM1, TIM3, TIM4, ILT4, IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF, KIR, LAG-3, рецептора аденозина A2A, PI3K-дельта или IDO;

д. агонист B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD27, CD40, CD40L, DR3, CD28H, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, IFNα, STING или агонист Toll-подобного рецептора, такой как агонист TLR2/4;

е. средство, которое связывается с представителем семейства B7 мембраносвязанных белков, таким как B7-1, B7-2, B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6;

ф. средство, которое связывается с представителем семейства рецепторов TNF или костимулирующей или коингибиторной молекулой, связывающейся с представителем семейства рецепторов TNF, такими как CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, EDA1, EDA2, TAC1, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DeR3, HVEM, VEGF/TL1A, TRAMP/DR3, TNFR1, TNFβ, TNFR2, TNFα, 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY или NGFβ;

г. средство, которое является антагонистом или ингибитором цитокина, который ингибирует активацию Т-клеток, такого как IL-6, IL-10, TGFβ, VEGF;

h. агонист цитокина, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 и IFN α ; и

i. антагонист хемокина, такого как CXCR2, CXCR4, CCR2 или CCR4.

19. Композиция по п.18, где по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство включает агонист CD40, такой как антитело против CD40, и необязательно включает по меньшей мере одно дополнительное иммуностимулирующее средство по п.18(a)-(h).

20. Композиция по п.19, где агонист CD40 включает антитело против CD40, содержащее CDR антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

21. Композиция по п.20, где агонист CD40 включает антитело против CD40, содержащее переменные области тяжелой цепи и легкой цепи антитела, выбранного из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

22. Композиция по п.21, где антитело против CD40 представляет собой антитело, выбранное из CP-870.893; дацетузумаба; SEA-CD40; ADC-1013; RO7009789 и Chi Lob 7/4.

23. Композиция по п.19, где агонист CD40 включает рекомбинантный CD40L.

24. Композиция по любому из п.п.18-23, где антитело против CSF1R выбрано из:

a) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 39, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 46;

b) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую CDR1 тяжелой цепи (HC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 15, CDR2 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 16, и CDR3 HC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 17, и легкую цепь, содержащую CDR1 легкой цепи (LC), имеющую последовательность SEQ ID NO: 18, CDR2 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 19, и CDR3 LC, имеющую последовательность SEQ ID NO: 20; и

c) антитела, содержащего тяжелую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 53, и легкую цепь, содержащую последовательность SEQ ID NO: 60.

25. Композиция по п.24, где антитело против CSF1R представляет собой гуманизированное антитело.

26. Композиция по п.24 или п.25, где антитело против CSF1R выбрано из Fab, Fv, scFv, Fab' и (Fab')₂.

27. Композиция по любому из п.п.18-26, где каждое из антитела против CSF1R и по меньшей мере одного иммуностимулирующего средства находится в отдельных отделениях или контейнерах.

28. Композиция по любому из п.п.18-26, где антитело против CSF1R и по меньшей мере одно иммуностимулирующее средство смешаны или составлены вместе.

29. Композиция по любому из п.п.18-28 для применения для лечения злокачественной опухоли.

30. Применение композиции по любому из п.п.18-28 для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли.

31. Композиция или применение по п.29 или 30, где злокачественная опухоль выбрана из немелкоклеточного рака легкого, меланомы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, рака яичника, рака поджелудочной железы, почечно-клеточного рака, печеночно-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, лимфомы Ходжкина, рака легкого, глиомы, мультиформной глиобластомы, рака толстого кишечника, рака молочной железы, рака кости, рака кожи, рака матки, рака желудка, гастрального рака, лимфомы, лимфоцитарного лейкоза, множественной миеломы, рака предстательной железы, мезотелиомы и рака почки.

По доверенности

Абз. Цепи L/H	CDRH1																				Альтернатив. CDRH1																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30													
сAb0101 Исходное	W	Y	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	Y	H	F	G	A	E	V	K	M	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	S	H	G	K
Акцептор А человека	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab11 s0301-L088	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab12 s0301-L081	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab13 s0301-L082	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab14 s0301-L180	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab15 s0301-L181	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab16 s0301-L182	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
сAb0302 Исходное	W	I	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	Y	H	F	G	A	E	V	K	M	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	S	H	G	K
Акцептор В человека	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab17 s0302-L083	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab18 s0302-L181	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab19 s0302-L082	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab20 s0302-L182	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
сAb0311 Исходное	W	I	Q	L	Q	Q	S	G	P	E	L	Y	H	F	G	A	E	V	K	M	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	S	H	G	K
Акцептор С человека	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab21 s0311-L081	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab22 s0311-L181	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab23 s0311-L082	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q
Ab24 s0311-L182	Q	V	Q	L	V	Q	S	G	A	E	V	K	K	F	G	S	S	V	K	V	S	C	K	A	S	Q	Y	T	F	T	D	K	Y	M	I	W	V	K	Q	A	F	G	Q

ФИГ. 1А

Ab ID	Цепи L/H	СВКМ2																																						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28											
сAb0301	Исходное	S	L	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	A	T	L	T	V	S	S	S	S	T	A	Y	M	Q	L		
	Акцептор А человека	S	L	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab1	S	L	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab2	S	L	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab3	S	L	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	A	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab4	S	L	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
Ab5	S	L	W	M	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L		
Ab6	S	L	W	I	G	D	I	N	P	Y	N	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	R	A	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L		
сAb0302	Исходное	S	L	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	K	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Акцептор В человека	S	L	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab7	S	L	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	V	T	I	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab8	S	L	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	V	T	I	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab9	S	L	W	M	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	V	T	I	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
	Ab10	S	L	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	
Ab11	S	L	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L		
Ab12	S	L	W	I	G	Y	I	N	P	Y	T	D	V	T	V	Y	N	K	F	K	G	R	A	T	L	T	S	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L		
сAb0311	Исходное	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	Y	F	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	D	L
	Акцептор С человека	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	A	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L
	Ab13	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L
	Ab14	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	R	V	T	I	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L
	Ab15	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	I	T	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L
Ab16	S	L	W	M	G	S	I	N	P	N	N	G	V	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	I	T	T	L	T	V	D	K	S	T	S	T	A	Y	M	S	L	

ФИГ. 1В

Ab ID	Цели L/H	СВЯЗЬ																								ON OF DES															
		83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106		107	108	109	110	111	112	113								
сAb0301	Исходное	W	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	X	P	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	9
	Акцептор А человека	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	68-72
Ab1	h0301-L000	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	39
Ab2	h0301-L001	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	40
Ab3	h0301-L002	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	41
Ab4	h0301-L100	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	39
Ab5	h0301-L101	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	40
Ab6	h0301-L102	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	X	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	41
сAb0302	Исходное	S	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	11	
	Акцептор В человека	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	73-78	
Ab7	h0302-L001	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	42	
Ab8	h0302-L101	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	42	
Ab9	h0302-L201	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	42	
Ab10	h0302-L002	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	43	
Ab11	h0302-L102	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	43	
Ab12	h0302-L002	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	43	
сAb0311	Исходное	W	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	23
	Акцептор С человека	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	77-80
Ab13	h0311-L001	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	44
Ab14	h0311-L101	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	44
Ab15	h0311-L002	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	45
Ab16	h0311-L102	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	F	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	45

ФИГ. 1С

Ab: EG	Цели L/H	CDRL1																																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24																	
сAb 0301	Исходное	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	Q	Q	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
	Акцептор D человека	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
	Ab1 h0301-L003	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
	Ab2 h0301-L001	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
	Ab3 h0301-L002	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
	Ab4 h0301-L100	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
	Ab5 h0301-L101	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N
Ab6 h0301-L102	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N	Y	K	N	
сAb 0302	Исходное	D	V	V	V	T	Q	T	P	A	S	L	A	V	S	L	Q	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Акцептор E человека	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Ab7 h0302-L001	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Ab8 h0302-L001	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Ab9 h0302-L001	E	I	V	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Ab10 h0302-L002	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
	Ab11 h0302-L102	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N			
Ab12 h0302-L202	E	I	V	V	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	E	S	V	D	N	Y	G	L	S	F	M	N				
сAb 0311	Исходное	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	Q	Q	R	A	T	I	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
	Акцептор F человека	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
	Ab13 h0311-L001	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
	Ab14 h0311-L101	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
	Ab15 h0311-L002	E	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N			
Ab16 h0311-L102	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	T	L	S	L	S	P	Q	E	R	A	T	L	S	C	K	A	S	Q	S	V	D	Y	D	G	D	S	H	N	N				

ФИГ. 2А

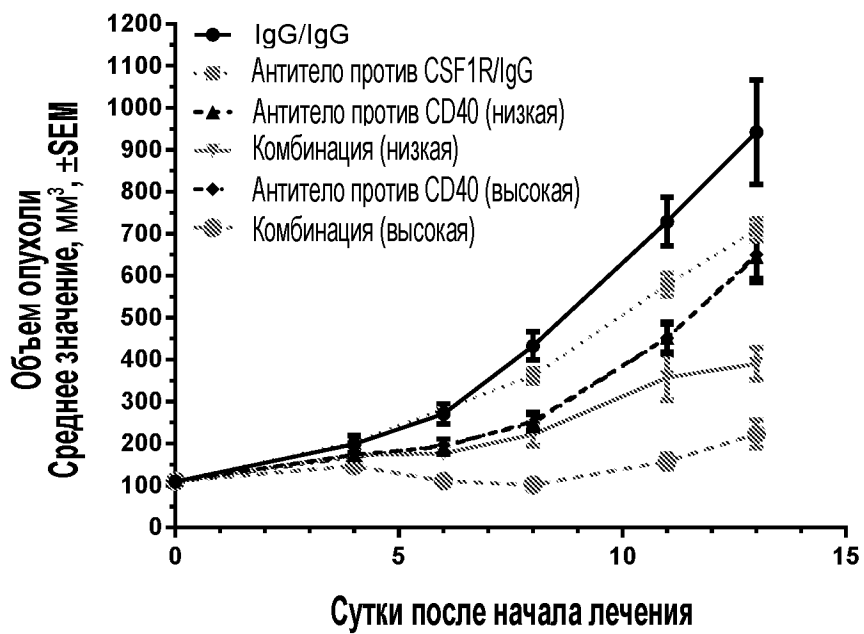
Ab ID	Цепи L/H	CDRL3																																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20																
сAb0301	Исходное	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Акцептор D человека	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y								G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab1 h0301-L0H0	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab2 h0301-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab3 h0301-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab4 h0301-L1H0	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab5 h0301-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
Ab6 h0301-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	A	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	
сAb0302	Исходное	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D
	Акцептор E человека	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y								G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab7 h0302-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	E	T	D
	Ab8 h0302-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	K	T	D
	Ab9 h0302-L2H1	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D
	Ab10 h0302-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab11 h0302-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D
Ab12 h0302-L2H2	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	R	T	D	
сAb 0311	Исходное	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	A	D
	Акцептор F человека	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y								G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab13 h0311-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab14 h0311-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	A	D	
	Ab15 h0311-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D
	Ab16 h0311-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	T	A	S	N	L	E	S	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	A	D	

ФИГ. 2В

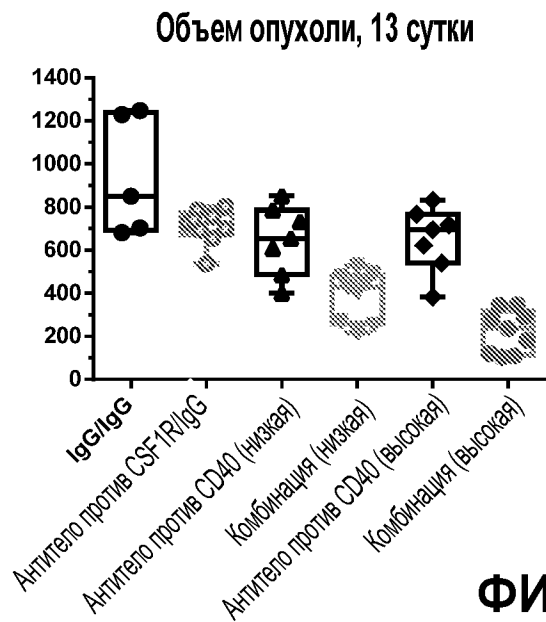
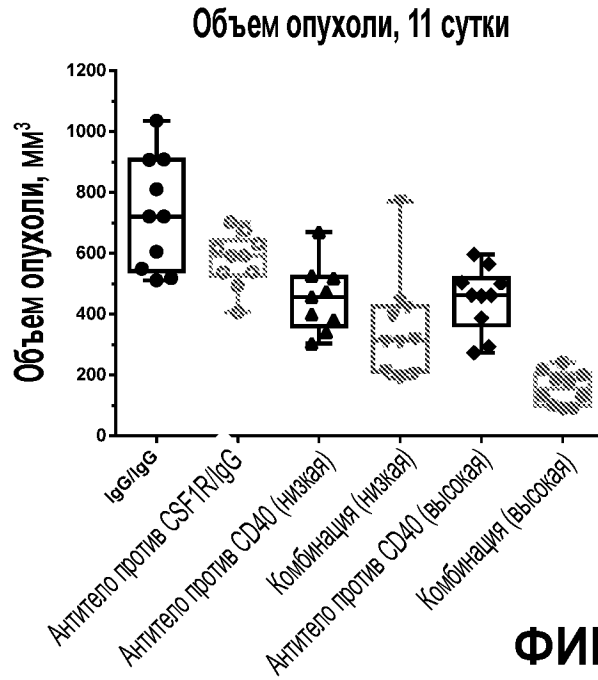
Ab ID	Цели L/H	CDRL3																																					SEQ ID NO
		71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
cAb0301	Исходное	F	T	L	N	I	S	P	V	E	E	D	A	A	T	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	L	S	T	K	10	
	Акцептор D человека	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	81-84
	Ab1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	46
	Ab2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	46
	Ab3	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	46
	Ab4	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	R	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	47
cAb0302	Исходное	F	T	L	T	I	S	P	V	E	E	D	A	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	S	T	K	12	
	Акцептор E человека	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	85-88
	Ab7	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	48
	Ab8	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	49
	Ab9	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	50
	Ab10	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	48
cAb 0311	Исходное	F	T	L	T	I	S	P	V	E	E	D	A	A	T	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	L	S	T	K	14	
	Акцептор F человека	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	89-92
	Ab13	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	51
	Ab14	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	52
	Ab15	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	51
	Ab16	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	G	G	T	K	V	S	I	K	52

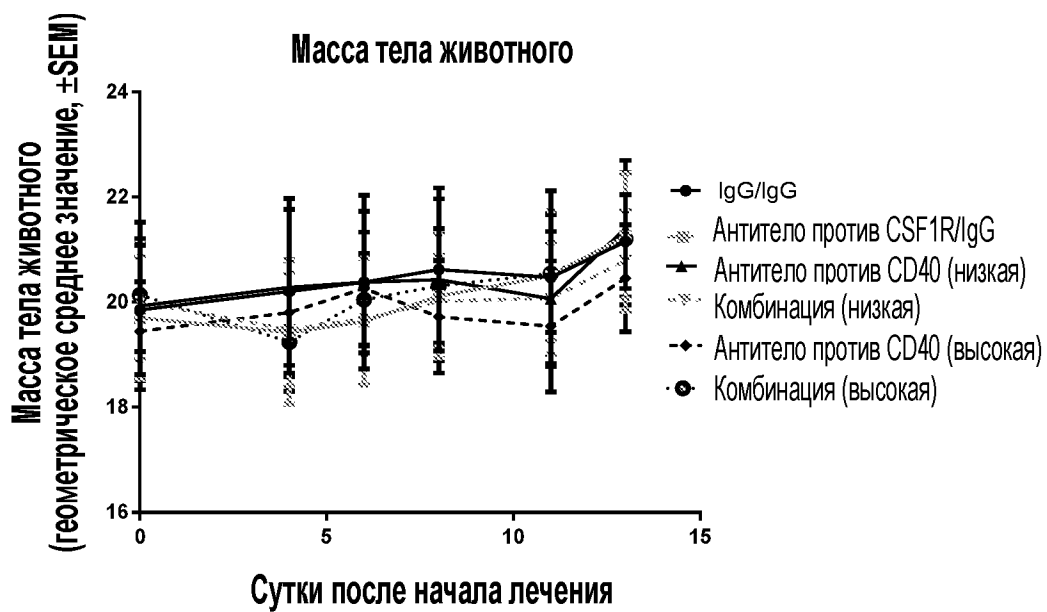
ФИГ. 2С

Рост опухоли МС38



ФИГ. 3





ФИГ. 5