

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392552** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.02.08

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

(22) Дата подачи заявки
2022.04.25

(54) **АНТИТЕЛА К СLEC12A И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/179,755**

(32) **2021.04.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/026175**

(87) **WO 2022/232044 2022.11.03**

(88) **2022.12.08**

(71) Заявитель:

МИЛЛЕНИУМ

ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ёсихара Томоки (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описаны антитела, их фрагменты и слитые белки, которые специфически связываются с Clec12A, а также способы получения и применения таких антител. Такие антитела, слитые белки и их фрагменты применимы для лечения и диагностики различных аутоиммунных заболеваний и рака, включая лейкоз, лимфому или миелому, включая, например, острый миелоидный лейкоз.

A1

202392552

202392552

A1

АНТИТЕЛА К CLEC12A И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/179 755, поданной 26 апреля 2021 г., содержание которой включено в данный документе посредством ссылки в полном объеме.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит Перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включен в данный документ посредством ссылки. Упомянутая копия ASCII, созданная 19 апреля 2022 года, называется MIL-017WO_SL .txt и имеет размер 44 670 байт.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Антитела к Clec12A связывают антиген Clec12A, также известный как MICL или член А семейства 12 доменов лектинов С-типа. Антиген Clec12A представляет собой ингибирующий лектиноподобный рецептор С-типа. MICL человека экспрессируется в виде мономера преимущественно на миелоидных клетках, включая гранулоциты, моноциты, макрофаги и дендритные клетки. Мышиный MICL экспрессируется в виде димера на гранулоцитах, моноцитах, а также на В-лимфоцитах, а также может быть обнаружен на поверхности NK-клеток в костном мозге.

[0004] Ген Clec12A кодирует члена суперсемейства лектина С-типа/лектиноподобного домена С-типа (CTL/CTLD), который имеет общую фолдинг белка и выполняет разнообразные функции, такие как клеточная адгезия, передача сигналов между клетками, обмен гликопротеинов и роль в воспалении и иммунном ответе. Белок, кодируемый этим геном, ингибирует функцию гранулоцитов и моноцитов.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном изобретении предложены антитела человека к Clec12A и их фрагменты для лечения аутоиммунных заболеваний и рака, включая лейкоз, лимфому или миелому, включая, например, рецидивирующий и рефракторивный острый миелоидный

лейкоз. Антитела и их фрагменты по настоящему изобретению можно использовать по отдельности, в виде слитых белков или конъюгировать по меньшей мере с одним диагностическим и/или терапевтическим агентом, или в комбинации с другими способами лечения. Связывание Clec12A человека с антителами к Clec12A или их фрагментами, описанными в данном документе, может демонстрировать активность антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC), включая, например, индукцию апоптоза и ингибирование пролиферации раковых клеток.

[0006] Некоторые аспекты относятся к антителу к Clec12A или его антигенсвязывающему фрагменту, содержащим:

(a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN PSLKSRVTISVDTSKNLFLSLKLSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGQGLTVTS S (SEQ ID NO: 1), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD KYVDSVKGRFTISRDNLSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYDFDYWGQGLTVT VSS (SEQ ID NO: 3), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(c) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD KYVDSVKGRFNISRDNLSKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGSRDFDYWGQGLTVT VSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYL SWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS DK YYADSVKGRFTISRDN SKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS DK KSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQH KPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGS I KNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLES GVP SR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0007] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антителосвязывающий фрагмент содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGQGLVTVS
S (SEQ ID NO: 1), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
KYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYDFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 3), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLIYGASTRATGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(c) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

ofQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
DKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRDYFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 5), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHNSKYLWYQQKPGQAPSLIYGASTRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY

YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYN
PSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIFSGSTKYN
PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS
DKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGRYFFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHVKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWDGSI
KNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGGQ
TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESQVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0008] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антителосвязывающий фрагмент содержат:

(a) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO: 20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID

NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDKGYFFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNRY (SEQ ID NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGSRYFFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHISKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVFFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO: 36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFFDY (SEQ ID NO: 21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO: 41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFFDY (SEQ ID NO: 21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42),

LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55).

[0009] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из антитела IgA, антитела IgG, антитела IgE, антитела IgM, би- или мультиспецифического антитела, Fab-фрагмента, Fab'-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, Fd'-фрагмента, Fd-фрагмента, изолированных CDR или их наборов; одноцепочечного переменного фрагмента (scFv), слитого полипептид-Fc, однодоменного антитела, антитела верблюдовых; маскированного антитела, малое модульное иммунофармацевтическое средство («SMIPs™»), одноцепочечного антитела, тандемного диатела, VHH, антикалина, нанотела, минител, BiTE, белка с анкириновыми повторами, DARPIN, авимера, DART, ТКР-подобного антитела, аднектина, аффилина,

транс-тела; аффитела, TrimerX, микропротеина, финомера, центрина и KALBITOR.

[0010] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

[0011] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.

[0012] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).

[0013] В некоторых вариантах осуществления scFv содержит лидерную последовательность, вариабельную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и вариабельную последовательность легкой цепи.

[0014] В некоторых вариантах осуществления scFv содержит последовательность, состоящую из аминокислотной последовательности, которая по меньшей мере на около 80% идентична:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGLVTVS
SASTGGGGSGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRYDLGWYQQKP
GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQG
TKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISYDGSD
KYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYDFDYWGQGLVTV
VSSASTGGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQ
QKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQDYNLPLTF
GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISY
DGSDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRFYDFDYWGQG
TLVTVSSASTGGGGSGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHISKYLS

WYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGLT
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0015] В некоторых вариантах осуществления scFv содержит аминокислотную
последовательность:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDYWGQGLT
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWY
QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRT
FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIS
YDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQ
GTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRY
LSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDY
NLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQ
TLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLS
WYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGLT
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF

GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0016] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с Clec12A с константой диссоциации (K_D) менее около 10^{-8} М, менее около 10^{-9} М, менее около 10^{-10} М, менее около 10^{-11} М, менее около 10^{-12} М или менее около 10^{-13} М.

[0017] В некоторых вариантах осуществления K_D составляет 0,1 пМ или менее.

[0018] В некоторых вариантах осуществления K_D составляет от 0,05 пМ до 0,5 пМ.

[0019] В некоторых вариантах осуществления K_D составляет от около 0,1 нМ до 5,0 нМ.

[0020] В некоторых вариантах осуществления K_D составляет от около 0,3 нМ до 3,5 нМ.

[0021] В некоторых вариантах осуществления EC50 составляет от около 1 до около 100 нМ.

[0022] В некоторых аспектах предложен способ лечения рака, включающий введение антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе.

[0023] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из лейкоза, лимфомы и миеломы.

[0024] В некоторых аспектах предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент и фармацевтически приемлемый носитель, при этом антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(а) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN PSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGQGTLLVTVS S (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD KYVYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGQGLT VSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(c) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD KYVYVDSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGLT VSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIP ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGLT VTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYN PSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFDYWGQGLT VTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS
DKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
DKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSDGRYFFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKGPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGS
KNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0025] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция
содержит антитело к Сlec12a или его антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGSTKYN
PSLKSRTISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 1), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSD
KYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFFDYWGQGLVTV
VSS (SEQ ID NO: 3), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(с) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, на 80 % идентичную

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPR
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYIYFSGSTNYN
PSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYN
PSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDK
YYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHVKPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGS
KNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGFDFYDWGQ
TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0026] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к Сlec12a или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

(a) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO: 20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDKGYFFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNRY (SEQ ID NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGSRYFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHISKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO: 36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO:

19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO:41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO:38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGFIFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53),

LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55).

[0027] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент выбранные из группы, состоящей из антитела IgA, антитела IgG, антитела IgE, антитела IgM, би- или мультиспецифического антитела, Fab-фрагмента, Fab'-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, Fd'-фрагмента, Fd-фрагмента, изолированных CDR или их наборов; одноцепочечного переменного фрагмента (scFv), слитого полипептид-Fc, однодоменного антитела, антитела верблюдовых; маскированного антитела, малое модульное иммунофармацевтическое средство («SMIPs™»), одноцепочечного антитела, tandemного диатела, VHH, антикалина, нанотела, минител, BiTE, белка с анкириновыми повторами, DARPIN, авимера, DART, ТКР-подобного антитела, аднектина, аффилина, транс-тела; аффитела, TrimerX, микропротеина, финомера, центирина и KALBITOR.

[0028] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент в виде моноклонального антитела или одноцепочечного переменного фрагмента (scFv).

[0029] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.

[0030] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

[0031] В некоторых вариантах осуществления scFv содержит лидерную последовательность, переменную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и переменную последовательность легкой цепи.

[0032] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, содержит scFv, содержащий последовательность, имеющую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTL

VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRYDLGWY
QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRT
FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIS
YDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGQ
GTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRY
LSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDY
NLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRFYFDYWGQG
TLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLS
WYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0033] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция
содержит scFv, содержащий последовательность:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKS RVTISVDTSKNLFLSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGQGTL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGIRYDLGWY
QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRT
FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIS
YDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGQ
GTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRY

LSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDY
NLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGQG
TLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVHSKYLS
WYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGLT
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0034] В некоторых вариантах осуществления предложена последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична любой из SEQ ID NO: 1-59.

[0035] В некоторых вариантах осуществления предложен вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 90% идентична любой из SEQ ID NO: 1-59.

[0036] В некоторых вариантах осуществления предложена клетка, содержащая вектор, описанный в данном документе.

[0037] В некоторых аспектах предложен способ лечения рака, включающий введение антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента субъекту, нуждающемуся в этом, при этом антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент содержат:

(a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN
PSLKSRTISVDTSKNLFSKLSVTAADTAVYYCAREDYGSGSPFDYWGQGLTVTS
S (SEQ ID NO: 1), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

последовательность

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGQGLVT
VSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(c) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCARDGSRVFDYWGQGLVT
VSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHNSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY
YNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYN
PSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIFSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS
DKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
DKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSDGRYFFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную

последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKGPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWDGSI
KNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGEFYFDYWGGQ
TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0038] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает
введение субъекту, нуждающемуся в этом, антитела к Clec12A или его
антигенсвязывающего фрагмента, содержащих:

(a) варибельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYGSGSPFDYWGGQTLVTVS
S (SEQ ID NO: 1), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) варибельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGGQTLVT
VSS (SEQ ID NO: 3), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную
последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIP

ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 4);

(с) варибельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSD
KYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRYFDYWGGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 5), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHISKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 6); или

(d) варибельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTY
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGGTLVTVSS
(SEQ ID NO: 7), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYN
PSLKSRILTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 9), и

варибельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) варибельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIFSGSTKYN
PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYWGGTLVTVS

S (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGS
DKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTRPTGIP
ARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
DKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYFFDYWGQGLV
TVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHHPGQAPRLLIYGPSTRATGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIWDGSI
KNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGYFDYWGQGLV
TLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLESGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18).

[0039] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, антитела к Clec12A или его фрагмента, содержащих:

(a) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO: 20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDKGYDFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNRY (SEQ ID NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGSRYDFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHISKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVDFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO: 36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID

NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO:41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO:38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO:

51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGGEFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55).

[0040] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

[0041] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.

[0042] В некоторых вариантах осуществления его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).

[0043] В некоторых вариантах осуществления scFv содержит лидерную последовательность, переменную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и переменную последовательность легкой цепи.

[0044] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение нуждающемуся в этом субъекту scFv, содержащего последовательность, по меньшей мере на около 80% идентичную:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFLSLKLVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDYWGQGL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIYDLGWY
QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQDYNFPRT
FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIS
YDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDYWGQ
GTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRY
LSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQDY
NLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQG
TLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVH SKYLS
WYQQKPGQAPSL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGTL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0045] В некоторых вариантах осуществления способ лечения рака включает введение нуждающемуся в этом субъекту scFv, содержащего последовательность:

(a)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKS RVTISVDTSKNLFLSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFDYWGQGTL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGIRYDLGWY
QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQDYNFPRT
FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIS
YDGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYYFDYWGQ
GTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRY
LSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQDY
NLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDYWGQG
TLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLSCRASQSVH SKYLS
WYQQKPGQAPSL LIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAVYYCQQDYNL
PITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY

RGSTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWGQGL
VTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ
QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTF
GPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0046] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из лейкоза, лимфомы и миеломы.

[0047] В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение одного или нескольких дополнительных агентов.

[0048] В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных агентов выбраны из антитела, химиотерапевтического средства и лучевой терапии.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0049] В контексте данного документа форма единственного числа объекта включает соответствующую форму множественного числа (*т.е.* по меньшей мере одного) объекта. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0050] *Аффинность*: Используемый в данном документе термин «аффинность» относится к характеристикам связывающего взаимодействия между связывающим фрагментом (например, антигенсвязывающим фрагментом (например, варибельным доменом, описанным в настоящем документе) и/или фрагментом, связывающим Fc-рецептор (например, FcRn-связывающим фрагментом, описанным в настоящем документе)) и мишенью (например, антигеном (например, Clec12A) и/или FcR (например, FcRn)) и указывает на силу связывающего взаимодействия. В некоторых вариантах осуществления показатель аффинности выражен в виде константы диссоциации (K_D). В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент обладает высокой аффинностью к мишени (например, K_D составляет менее около 10^{-7} М, менее около 10^{-8} М или менее около 10^{-9} М). В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент обладает низкой аффинностью к мишени (например, K_D составляет более около 10^{-7} М, более около 10^{-6} М, более около 10^{-5} М или более около 10^{-4} М). В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент обладает высокой аффинностью к мишени при первом значении pH, имеет низкую аффинность к мишени при втором значении pH и имеет промежуточную аффинность к мишени при уровне pH между первым и вторым значениями pH.

[0051] *Приблизительно или около:* В контексте данного документа термин «приблизительно» или «около» применительно к одному или большему количеству значений, представляющим интерес, относится к значению, которое аналогично установленному эталонному значению. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» или «около» относится к диапазону значений, которые попадают в пределы 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любую сторону (больше или меньше) от установленного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое число превышало бы 100 % от возможного значения).

[0052] *Антитело:* Используемый в данном документе термин «антитело» относится к полипептиду, который включает по меньшей мере одну переменную область иммуноглобулина, например, аминокислотную последовательность, которая обеспечивает переменный домен иммуноглобулина, или последовательность переменного домена иммуноглобулина. Например, антитело может включать переменную область тяжелой (H) цепи (обозначаемую в данном документе VH) и переменную область легкой (L) цепи (обозначаемую в данном документе VL). В другом примере антитело включает две переменные области тяжелой (H) цепи и две переменные области легкой (L) цепи. Термин «антитело» охватывает антигенсвязывающие фрагменты антител (например, одноцепочечные антитела, фрагменты Fab, F(ab')₂, Fd, Fv и dAb), а также полные антитела, например, интактные иммуноглобулины типов IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (а также их подтипы). Легкие цепи иммуноглобулина могут относиться к типам каппа или лямбда.

[0053] *Связывающий фрагмент:* Используемый в данном документе «связывающий фрагмент» представляет собой любую молекулу или часть молекулы, способную специфически связывать мишень, например, представляющую интерес мишень (например, антиген (например, Clec12A) и/или FcR (например, FcRn)). Связывающие фрагменты включают, например, антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, Fc-области или их Fc-фрагменты, миметики антител, пептиды и аптамеры.

[0054] *Антителосвязывающий фрагмент или его фрагмент антитела* относится к части интактного антитела. Антителосвязывающий фрагмент или его фрагмент антитела относится к части интактного антитела, которая связывается с антигеном (например, Clec12A). Антигенсвязывающий фрагмент может содержать определяющие антигенность переменные области интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, линейные антитела, миметики антител, scFv и одноцепочечные антитела, но не ограничиваются ими.

[0055] *Определяющая комплементарность область (CDR):* «CDR» варибельного домена представляют собой аминокислотные остатки в пределах варибельной области, которые идентифицируют в соответствии с определениями по Kabat, Chothia, аккумуляцией Kabat и Chothia, AbM, контактными и/или конформационными определениями или любым способом определения CDR, хорошо известным в данной области техники. CDR антитела могут быть идентифицированы как гиперварибельные области, первоначально определенные по Kabat et al. См., например, Kabat et al., 1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C. Положения CDR также могут быть идентифицированы как петлевые структуры, первоначально описанные Chothia и другими. См., например, Chothia et al., Nature 342:877-883, 1989. Другие подходы к идентификации CDR включают «определение AbM», которое представляет собой компромисс между Kabat и Chothia и получено с использованием программного обеспечения для моделирования антител Oxford Molecular AbM (теперь Accelrys®), или «определение контакта» CDR на основе наблюдаемых контактов антигена, изложенное в MacCallum et al., J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996. В другом подходе, называемом в данном документе «конформационным определением» CDR, положения CDR могут быть идентифицированы как остатки, которые вносят энталпийные вклады в связывание антигена. См., например, Makabe et al., Journal of Biological Chemistry, 283: 1156-1166, 2008. Другие определения границ CDR могут не строго следовать одному из вышеперечисленных подходов, но, тем не менее, будут перекрываться по меньшей мере с частью CDR по Kabat, хотя они могут быть укорочены или удлинены в свете предположений или экспериментальных данных о том, что определенные остатки или группы остатков, или даже целые CDR не оказывают существенного влияния на связывание антигена. Используемый в данном документе CDR может относиться к CDR, определенным любым известным в данной области подходом, включая комбинации подходов. В способах, используемых в настоящем документе, могут использоваться CDR, определенные в соответствии с любым из этих подходов. Для любого данного варианта осуществления, содержащего более одной CDR, CDR могут быть определены в соответствии с любым из определений по IMGT, Kabat, Chothia, расширенных, AbM, контактных и/или конформационных определений. В некоторых вариантах осуществления CDR идентифицируют или нумеруют в соответствии с системой нумерации IMGT.

[0056] *Константная область:* Используемый в данном документе термин «константная область» относится к полипептиду, который соответствует или получен из одного или нескольких иммуноглобулиновых доменов константной области антитела.

Константная область может включать любой или все из следующих доменов иммуноглобулина: домен СН1, шарнирная область, домен СН2, домен СН3 (полученный из IgA, IgD, IgG, IgE или IgM) и домен СН4 (полученный из IgE или IgM).

[0057] *Эпитоп*: Используемый в данном документе термин «эпитоп» представляет собой термин в данной области техники и относится к локализованной области антигена, с которой может специфически связываться антитело. Эпитоп может представлять собой, например, смежные аминокислоты полипептида (линейный или непрерывный эпитоп), или эпитоп может, например, представлять собой объединенные две или более несмежные области полипептида или полипептидов (конформационный, нелинейный, прерывистый или несмежный эпитоп). В некоторых вариантах осуществления эпитоп, с которым связывается антитело, можно определить, например, с помощью ЯМР-спектроскопии, исследований дифракционной рентгеновской кристаллографии, анализов методом ИФА, анализов обмена водорода/дейтерия в сочетании с масс-спектрометрией (например, жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией с электрораспылением), анализов сканирования массива олигопептидов и/или картирования мутагенеза (например, картирование сайт-направленного мутагенеза). Для рентгеновской кристаллографии кристаллизация может быть выполнена с использованием любого из известных в данной области способов (например, Giege R et al, (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4) : 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5 : 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251 : 6300-6303). Антитело: кристаллы антигена можно изучать с использованием хорошо известных методов дифракции рентгеновских лучей и можно уточнять с помощью компьютерного программного обеспечения, известного в данной области, например, Refmac и Phenix. Исследования картирования мутагенеза могут быть выполнены с использованием любого метода, известного специалистам в данной области техники. См., например, Champe M et al, (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085 для описания методов исследования мутагенеза, включая методы исследования аланин-сканирующим мутагенезом.

[0058] *Fc-область*: Используемый в данном документе термин «Fc-область» относится к димеру двух «Fc-полипептидов», каждый из которых «Fc-полипептид» содержит константную область антитела, за исключением первого иммуноглобулинового домена константной области. В некоторых вариантах осуществления «Fc-область» включает два Fc-полипептида, связанных одной или несколькими дисульфидными связями, химическими линкерами или пептидными линкерами. «Fc-полипептид» относится к двум

последним доменам константной области иммуноглобулина IgA, IgD и IgG и к трем последним доменам константной области иммуноглобулина IgE и IgM, и может также включать часть или весь N-конец гибкого шарнира по отношению к этим доменам. Для IgG «Fc-полипептид» включает иммуноглобулиновые домены Сгамма2 (C γ 2) и Сгамма3 (C γ 3) и нижнюю часть шарнира между Сгамма1 (C γ 1) и C γ 2. Хотя границы Fc-полипептида могут варьироваться, Fc-полипептид тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как содержащий остатки, начинающиеся с T223, или C226, или P230, до его карбокси-конца, где нумерация соответствует индексу EU, как в Kabat et al. (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA). Для IgA Fc-полипептид включает иммуноглобулиновые домены Сальфа2 (C α 2) и Сальфа3 (C α 3) и нижнюю часть шарнира между Сальфа1 (C α 1) и C α 2. Fc-область может быть синтетической, рекомбинантной или полученной из природных источников, таких как IVIG.

[0059] *K_a*: Используемый в данном документе термин «K_a» относится к скорости ассоциации конкретного связывающего фрагмента и мишени с образованием комплекса связывающий фрагмент/мишень.

[0060] *K_d*: Используемый в данном документе термин «K_d» относится к скорости диссоциации конкретного комплекса связывающий фрагмент//мишень.

[0061] *K_D*: Используемый в данном документе термин «K_D» относится к константе диссоциации, которую получают из отношения K_d к K_a (т.е. K_d/K_a) и выражают в виде молярной концентрации (M). Значения K_D можно определить с использованием методов, хорошо зарекомендовавших себя в данной области техники, например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса или с использованием биосенсорной системы, такой как система Biacore®.

[0062] *Эталон*: «Эталонный» объект, система, количество, набор условий и т. д. представляет собой объект, с которым сравнивается тестовый объект, систему, количество, набор условий и т. д., как описано в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления «эталонное» антитело представляет собой контрольное антитело, которое не было сконструировано, как описано в настоящем документе.

[0063] *Избирательное связывание*: Используемые в данном документе термины «избирательное связывание», «избирательно связывает», «специфическое связывание» или «специфически связывает» в отношении связывающего фрагмента и мишени относятся к предпочтительной ассоциации связывающего фрагмента с мишенью, а не с объектом, который не является мишенью. Определенная степень неспецифического связывания

может иметь место между связывающим фрагментом и не-мишенью. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент селективно связывается с мишенью, если связывание между связывающим фрагментом и мишенью более чем в 2 раза, более чем в 5 раз, более чем в 10 раз или более чем в 100 раз превышает связывание связывающего фрагмента и не-мишени. В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент селективно связывается с мишенью, если аффинность связывания составляет менее около 10^{-5} М, менее около 10^{-6} М, менее около 10^{-7} М, менее около 10^{-8} М или менее около 10^{-9} М. В некоторых вариантах осуществления молекула, которая специфически связывается с антигеном, может связываться с другими пептидами или полипептидами, как правило, с более низкой аффинностью, как определено, например, с помощью иммунологических анализов, прибора BIACORE®, KinExA 3000 (Sapidyne Instruments, Boise, ID) или других анализов, известных в области техники.

[0064] *Одноцепочечный переменный фрагмент (scFv):* Используемый в данном документе термин «одноцепочечный переменный фрагмент» или «scFv» относится к слитому белку переменных областей тяжелой (V_H) и легкой (V_L) цепей иммуноглобулина (например, мышинового или человеческого), ковалентно связанных с образованием гетеродимера $V_H::V_L$. Тяжелая (V_H) и легкая цепи (V_L) либо соединены напрямую, либо соединены кодирующим пептид линкером (например, 10, 15, 20, 25 аминокислот), который соединяет N-конец V_H с C-концом V_L или C-конец V_H с N-концом V_L . Линкер обычно обогащен глицином для гибкости, а также серином или треонином для растворимости. Линкер может связывать переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи внеклеточного антигенсвязывающего домена. Неограничивающие примеры линкеров описаны в Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008) и WO 2014/087010, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0065] *Субъект:* Термин «субъект», используемый в данном документе, означает любого субъекта, для которого желательны диагноз, прогноз или терапия. Например, субъект может быть млекопитающим, *например*, человеком или приматом, отличным от человека (таким как человекообразная обезьяна, мартышка, орангутанг или шимпанзе), собакой, кошкой, морской свинкой, кроликом, крысой, мышью, лошастью, крупным рогатым скотом или коровой.

[0066] *Мишень:* Используемый в данном документе термин «мишень» представляет собой любую молекулу, специфически связанную связывающим фрагментом антитела или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления мишенью является антиген, описанный в настоящем документе (например, Clec12A). В некоторых

вариантах осуществления мишенью является FcR (например, FcRn). Термины «первая мишень» и «вторая мишень» используются в данном документе для обозначения молекул двух разных молекулярных видов, а не двух молекул одного и того же молекулярного вида. Например, в некоторых вариантах осуществления первая мишень представляет собой белок сыворотки, а вторая мишень представляет собой FcRn.

[0067] *Терапевтически эффективное количество:* Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтической молекулы (например, антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе), которая оказывает терапевтическое действие на субъекта, подвергающегося лечению, с разумным соотношением польза/риск, применимым к любому медикаментозному лечению. Терапевтический эффект может быть объективным (т. е. измеряемым каким-либо тестом или маркером) или субъективным (т. е. субъект указывает на эффект или ощущает его). В частности, «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтической молекулы или композиции, эффективной для лечения, облегчения или предотвращения конкретного заболевания или состояния или для проявления поддающегося обнаружению терапевтического или профилактического эффекта, такого как облегчение симптомов, связанных с заболеванием, предотвращение или отсрочка начала заболевания и/или также уменьшение тяжести или частоты симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество можно вводить в режиме дозирования, который может включать множественные стандартные дозы. Для любой конкретной терапевтической молекулы терапевтически эффективное количество (и/или подходящая стандартная доза в пределах эффективного режима дозирования) может варьироваться, например, в зависимости от пути введения, от комбинации с другими фармацевтическими агентами. Также, конкретное терапевтически эффективное количество (и/или стандартная доза) для любого конкретного субъекта может зависеть от множества факторов, включая подлежащее лечению расстройство и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого фармацевтического агента; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта; время введения, способ введения и/или скорость выведения или метаболизма конкретной используемой терапевтической молекулы; продолжительность лечения; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[0068] *Лечение:* Используемый в данном документе термин «лечение» (также «лечить» или «процесс лечения») относится к любому введению терапевтической молекулы (например, антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе), которое

частично или полностью облегчает, ослабляет, улучшает, подавляет, задерживает начало, снижает тяжесть и/или уменьшает частоту возникновения одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, расстройства и/или состояния. Такое лечение может проводиться у субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, расстройства и/или состояния, и/или субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния. Альтернативно или дополнительно, такое лечение может проводиться у субъекта, у которого проявляется один или более установленных признаков соответствующего заболевания, расстройства и/или состояния.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0069] Графические материалы предназначены только для иллюстрации; не для ограничения.

[0070] На Фиг. 1-1 и Фиг. 1-2 показаны следы связывания Clec12A-His с помощью Вiasore, полученные в анализах поверхностного плазмонного резонанса.

[0071] На Фиг. 2 показаны типичные гистограммы проточной цитометрии на клеточных линиях дикого типа и клеточных линиях со сверхэкспрессией Clec12A.

[0072] На Фиг. 3 показаны типичные кривые концентрация-ответ аффинности связывания на клетках в клетках U937.

[0073] На Фиг. 4 показан примерный формат анализа связывания эпитопов ИФА.

[0074] На Фиг. 5А и Фиг. 5В показан анализ солюбилизованного мембранного белка (SMP).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0075] Данное изобретение частично основано на открытии сконструированных антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые связываются с Clec12A (например, Clec12A человека). Clec12A представляет собой член А семейства 12 доменов лектинов С-типа, который представляет собой рецептор клеточной поверхности, который имеет мотив ITIM и модулирует сигнальные каскады и опосредует фосфорилирование тирозина целевыми MAP-киназами.

[0076] Clec12A высоко экспрессируется в раковых клетках, включая клетки острого

миелоидного лейкоза, но не экспрессируется в нормальных гемопоэтических стволовых клетках. Кроме того, CLL-1 также экспрессируется на поверхности лейкозных стволовых клеток (LSC), которые могут самообновляться, производя больше лейкозных клеток и связаны с рецидивами.

[0077] В некоторых вариантах осуществления Clec12A используется для лечения рака. Антитела к Clec12A используют для борьбы с AML с использованием либо биспецифических антител, таких как CD3/Clec12A, для рекрутирования нестимулированных первичных Т-клеток у пациентов против раковых клеток с Clec12A на поверхности, либо разработки CAR-Т-клеток, специфичных для антигена Clec12A.

Антитела

[0078] Описанные в данном документе антитела предназначены для связывания с Clec12A. В некоторых вариантах осуществления антитела к Clec12A и их антигенсвязывающие фрагменты связываются с Clec12A человека. Clec12A человека описан в данной области техники и описан, например, по ссылочному номеру NCBI № NP_612210.4, ссылочному номеру NCBI № NP_963917.2, ссылочному номеру NCBI № NP_001193939.1 и ссылочному номеру NCBI № NP_001287659.1.

[0079] Антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, может быть иммуноглобулином, антителом с тяжелой цепью, антителом с легкой цепью, антителом на основе LRR или другим белковым каркасом с антителоподобными свойствами, а также другим иммунологическим связывающим фрагментом, известным в данной области техники, включая, например, Fab, Fab', Fab'₂, Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, антитело, диатело, триантитело, тетратело, минитело, макситело, тандемное диатело (tandab), DVD, BiTe, четырехвалентное тандемное антитело (TandAb) и т.п., или любую их комбинацию. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов антител известны в данной области техники.

[0080] Антитело может представлять собой молекулу иммуноглобулина, состоящую из четырех полипептидных цепей, например, двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей. Тяжелая цепь может включать переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи. Константный домен тяжелой цепи может включать области CH1, шарнира, CH2, CH3 и, в некоторых случаях, CH4. Подходящая константная область тяжелой цепи может быть получена из любого иммуноглобулина (например, IgA, IgG или IgE). В некоторых вариантах осуществления подходящая константная область тяжелой цепи может быть получена из IgG1, IgG2 или IgG4. В конкретных вариантах осуществления

подходящая константная область тяжелой цепи получена из IgG1. Легкая цепь может включать переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи. Константный домен легкой цепи может включать либо легкую цепь каппа, либо легкую цепь лямбда. Переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи обычно можно дополнительно разделить на области изменчивости, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждый из таких переменных доменов тяжелой цепи и легкой цепи может включать три CDR и четыре каркасных участка, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4, один или несколько из которых могут быть сконструированы, как описано в данном документе. Назначение аминокислот для каждого домена соответствует определениям по Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 та 1991)) или по Chothia & Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Chothia et al. *Nature* 342:878-883 (1989). Используемые в данном документе CDR относятся к каждой из тяжелых (HCDR1, HCDR2, HCDR3) и легких (LCDR1, LCDR2, LCDR3) цепей.

[0081] Варианты осуществления изобретения включают антитела, содержащие CDR, обнаруженные в доменах VH и VL, описанных в настоящем документе, которые идентифицируются с использованием обычных систем нумерации, таких как системы нумерации IMGT, Kabat и Chothia. Такие системы нумерации хорошо известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления CDR идентифицируют или нумеруют в соответствии с системой нумерации IMGT.

Типичные антитела к Clec12A

[0082] Типичные антитела к Clec12A представлены в таблице ниже. Последовательности переменной области тяжелой цепи (VH) и переменной области легкой цепи (VL) антител A-I к Clec12A представлены ниже.

<u>Ан тит ело</u>	<u>Ц е п ь</u>	<i>Последовательности</i>
A	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIY YSGSTKYNPSLKS RV TISVDTSKNL FSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGS GSPFDYWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1)

	V L	IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEI K(SEQ ID NO: 2)
B	V H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSVKYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARD KGYFDYWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO: 3)
	V L	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGT KVEIK(SEQ ID NO: 4)
C	V H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSVKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD GSRYFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 5)
	V L	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHNSKRYLSWYQQKPGQAPRLLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGT EIK(SEQ ID NO: 6)
D	V H	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGS THYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVVSSVTAADTAVYYCARELTG EYFDYWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO: 7)
	V L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVD IK (SEQ ID NO: 8)
E	V H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGVI YFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDDY SGSPFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 9)
	V L	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV EIK (SEQ ID NO: 10)
F	V H	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYI YFSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDDY GSPFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 11)
	V L	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKV EIK(SEQ ID NO: 12)
G	V H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVT VISYDGSVKYVDSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARD GQYFDYWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO: 13)
	V L	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYG ASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGT KVEIK(SEQ ID NO: 14)
H	V H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSVKYSKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SGRYFFDYWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO: 15)
	V L	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPS TRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGT EIK(SEQ ID NO: 16)
I	V H	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVA FIWYDGSIKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG SLWFGFYFDYWGQGTLLTVSS(SEQ ID NO: 17)
	V L	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASS LESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO: 18)

VH= Вариабельная область тяжелой цепи

VL= Вариабельная область легкой цепи

[0083] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A содержит аминокислотную последовательность тяжелой цепи и/или легкой цепи, по меньшей мере на около 85%, на около 90%, на около 91%, на около 92%, на около 93%, на около 94%, на около 95%, на около 96%, на около 97%, на около 98% или на около 99% идентичную любой последовательности из SEQ ID NO: 1-18.

[0084] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A содержит не более 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 аминокислотных замен относительно SEQ ID NO: 1-18.

[0085] Как будет понятно специалистам в данной области техники, любую такую последовательность CDR тяжелой цепи можно легко комбинировать, например, методами молекулярной биологии, с любыми другими последовательностями или доменами антител, представленными в настоящем документе или иным образом известными в данной области техники, включая любые каркасные области, CDR или константные домены, или их части, описанные в настоящем документе или иным образом известные в данной области техники, которые могут присутствовать в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте любого формата, как описано в настоящем документе или иным образом известно в данной области техники.

[0086] В различных сконструированных антителах, описанных в настоящем документе, константный домен тяжелой цепи может относиться к любому классу (или подклассу). В различных сконструированных антителах, описанных в настоящем документе, константный домен тяжелой цепи может включать аминокислотную последовательность любого одного или нескольких из IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, включая подклассы, такие как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, и IgA2. В различных вариантах осуществления константный домен сконструированных антител, описанных в настоящем документе, может включать смесь двух или более классов (или подклассов) константного домена тяжелой цепи иммуноглобулина. Например, антитело к Clec12A может включать первую часть константного домена, которая имеет последовательность константного домена иммуноглобулина, выбранного из константного домена класса IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, и вторую часть константного домена, которая имеет последовательность константного домена иммуноглобулина, отличную от первой и выбранную из константного

домена класса IgG, IgM, IgA, IgD или IgE. В некоторых случаях константный домен антитела к Clec12A, описанный в настоящем документе, может включать смесь двух или более подклассов конкретного класса константных доменов, например, первую часть константного домена, которая имеет последовательность константного домена иммуноглобулина, выбранного из константного домена подкласса IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, и вторую часть константного домена, которая имеет последовательность константного домена иммуноглобулина, отличную от первой и выбранную из константного домена подкласса IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых конкретных вариантах осуществления константный домен включает весь или часть константного домена IgG2 и весь или часть константного домена IgG4.

[0087] В некоторых случаях антитело к Clec12A включает константную область антитела, Fc-область или Fc-фрагмент, который проявляет измененное связывание (по сравнению с эталонной константной областью) с одним или несколькими Fc-рецепторами (например, рецептором Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIIA, Fc γ RIIIB, Fc γ RIV или FcRn). В некоторых вариантах осуществления константная область, Fc-область или Fc-фрагмент сконструированы таким образом, чтобы связываться с мишенью (например, рецептором FcRn) измененным образом (например, чувствительным к pH образом (например, более или менее чувствительным к pH образом) и/или сниженным или повышенным связыванием) по сравнению с эталонной константной областью, Fc-областью или Fc-фрагментом. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область антитела, Fc-область или Fc-фрагмент, которые проявляют пониженное связывание (по сравнению с эталонной константной областью) с одним или несколькими рецепторами Fc γ (например, Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIIA, Fc γ RIIIB или Fc γ RIV). В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область антитела, Fc-область или Fc-фрагмент, которые проявляют повышенное связывание с рецептором FcRn (по сравнению с эталонной константной областью) при pH сыворотки и/или при внутриклеточном pH.

[0088] Например, антитело к Clec12A может включать константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, сконструированные таким образом, чтобы они включали вставку, делецию или замену аминокислоты одного или нескольких аминокислотных остатков 251-256, 285- 290, 308-314, 385-389 и 428-436 (нумерация по Kabat (Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)). Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что одна или несколько из этих аминокислот константной области, Fc-области или Fc-фрагмента опосредуют

взаимодействие с Fc-рецептором, например, FcRn. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из этих описанных аминокислот заменены гистидином, аргинином, лизином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой, серином, треонином, аспарагином или глутамином. В некоторых вариантах осуществления остаток негистидина заменен остатком гистидина. В некоторых вариантах осуществления остаток гистидина заменен остатком негистидина.

[0089] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, имеющие аминокислотные модификации в одном или нескольких из положений 308, 309, 311, 312 и 314, более конкретно, имеющие замены в одном или нескольких положениях 308, 309, 311, 312 и 314 на треонин, пролин, серин, аспарагиновую кислоту и лейцин, соответственно. В некоторых вариантах осуществления остатки в одном или нескольких положениях 308, 309 и 311 заменены на изолейцин, пролин и глутаминовую кислоту, соответственно. В других вариантах осуществления остатки в одном или нескольких положениях 308, 309, 311, 312 и 314 заменены на треонин, пролин, серин, аспарагиновую кислоту и лейцин, соответственно.

[0090] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, имеющие аминокислотные модификации в одном или нескольких из положений 251, 252, 254, 255 и 256, более конкретно, имеющие замены в одном или нескольких из этих положений. В некоторых вариантах осуществления остаток 251 заменен на лейцин или аргинин, остаток 252 заменен на лейцин, тирозин, фенилаланин, серин, триптофан или треонин, остаток 254 заменен на треонин или серин, остаток 255 заменен на лейцин, глицин, изолейцин или аргинин и/или остаток 256 заменен на серин, фенилаланин, аргинин, глутамин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, аланин, аспарагин или треонин. В некоторых вариантах осуществления остаток 251 заменен на лейцин, остаток 252 заменен на тирозин или лейцин, остаток 254 заменен на треонин или серин и/или остаток 255 заменен на аргинин. В других вариантах осуществления остаток 252 заменен на фенилаланин и/или остаток 256 заменен на аспарагиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления остаток 251 заменен на лейцин, остаток 252 заменен на тирозин, остаток 254 заменен на треонин или серин и/или остаток 255 заменен на аргинин.

[0091] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, имеющие аминокислотные модификации в одном или нескольких из положений 428, 433, 434, 435 и 436, более конкретно, имеющие замены в одном или нескольких из этих положений. В

некоторых вариантах осуществления остаток 428 заменен на метионин, треонин, лейцин, фенилаланин или серин, остаток 433 заменен на лизин, аргинин, серин, изолейцин, пролин, глутамин или гистидин, остаток 434 заменен на фенилаланин, тирозин или гистидин, остаток 435 заменен на тирозин и/или остаток 436 заменен на гистидин, аспарагин, аргинин, треонин, лизин, метионин или треонин. В некоторых вариантах осуществления остатки в одном или нескольких положениях 433, 434, 435 и 436 заменены на лизин, фенилаланин, тирозин и гистидин, соответственно. В некоторых вариантах осуществления остаток 428 заменен на метионин и/или остаток 434 заменен на тирозин.

[0092] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, имеющие аминокислотные модификации в одном или нескольких из положений 385, 386, 387 и 389, более конкретно, имеющие замены в одном или нескольких из этих положений. В некоторых вариантах осуществления остаток 385 заменен на аргинин, аспарагиновую кислоту, серин, треонин, гистидин, лизин или аланин, остаток 386 заменен на треонин, пролин, аспарагиновую кислоту, серин, лизин, аргинин, изолейцин или метионин, остаток 387 заменен на аргинин, гистидин, серин, треонин, аланин или пролин, и/или остаток 389 заменен на пролин или серин. В некоторых вариантах осуществления остатки в одном или нескольких положениях 385, 386, 387 и 389 заменены на аргинин, треонин, аргинин и пролин, соответственно. В некоторых вариантах осуществления остатки в одном или нескольких положениях 385, 386 и 389 заменены на аспарагинову кислоту, пролин и серин, соответственно.

[0093] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A включает константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, имеющие одну или несколько из следующих замен: лейцин в остатке 251, тирозин или лейцин в остатке 252, треонин или серин в остатке 254, аргинин в остатке 255, треонин в остатке 308, пролин в остатке 309, серин в остатке 311, аспарагиновая кислота в остатке 312, лейцин в остатке 314, аргинин в остатке 385, треонин в остатке 386, аргинин в остатке 387, пролин в остатке 389, метионин в остатке 428, лизин в остатке 433, фенилаланин или тирозин в остатке 434, тирозин в положении 435 и/или тирозин в положении 436. Дополнительные аминокислотные замены, которые могут быть включены в константную область, Fc-область или Fc-фрагмент, включают замены, описанные, например, в патентах США № 6277375; 8012476; и 8163881.

[0094] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, включает константный домен тяжелой цепи, который включает

мутацию Ala-Ala, описанную, например, в публикациях РСТ № WO 94/28027 и WO 98/47531; и Xu et al. (2000) Cell Immunol 200:16-26. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A с одной или несколькими мутациями в константной области тяжелой цепи, включая мутацию Ala-Ala, обладает сниженной эффекторной функцией или не имеет ее. В соответствии с этими вариантами осуществления константная область антитела к Clec12A, описанная в настоящем документе, может содержать замену аланина в положении 234 и/или мутацию аланина в положении 235 (нумерация EU).

[0095] Как будет понятно специалистам в данной области техники, любую такую последовательность константного домена тяжелой цепи можно легко комбинировать, например, методами молекулярной биологии, с любыми другими последовательностями или доменами антител, представленными в настоящем документе или иным образом известными в данной области техники, включая любые каркасные области, CDR или константные домены, или их части, описанные в настоящем документе или иным образом известные в данной области техники, которые могут присутствовать в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте любого формата, как описано в настоящем документе или иным образом известно в данной области техники.

Типовые антитела

[0096] Сконструированные антитела могут включать различные тяжелые цепи и легкие цепи, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A может включать две тяжелые цепи и две легкие цепи. В различных вариантах осуществления настоящее изобретение охватывает антитело, включающее по меньшей мере одну тяжелую цепь и/или легкую цепь, как описано в настоящем документе, по меньшей мере один каркасный домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, как описано в настоящем документе, по меньшей мере один CDR варибельного домена тяжелой цепи и/или легкой цепи, как описано в настоящем документе, и/или любой константный домен тяжелой цепи и/или легкой цепи, как описано в настоящем документе.

[0097] В различных вариантах осуществления антитело к Clec12A, описано в настоящем документе, представляет собой гомодимерное моноклональное антитело. В различных вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в данном документе, представляет собой гетеродимерное антитело. В различных вариантах осуществления антитело к Clec12A представляет собой, например, типичное антитело или диатело, триатело, тетратело, минитело, макситело, тандемное диатело (tandab), DVD, BiTe, scFv,

четырёхвалентное тандемное антитело (TandAb), scFv, Fab, Fab₂, Fab₃, F(ab')₂ и т.п., или любую их комбинацию.

[0098] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к слитым белкам, содержащим один или несколько переменных доменов или сконструированных антител, как описано в настоящем документе, или их часть, и один или несколько дополнительных полипептидов.

Примеры одноцепочечных переменных фрагментов

[0099] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложен одноцепочечный переменный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления scFv представляет собой scFv человека. «Одноцепочечный переменный фрагмент» или «scFv» относится к слитому белку переменных областей тяжелой (V_H) и легкой (V_L) цепей иммуноглобулина (например, мышинового или человеческого), ковалентно связанных с образованием гетеродимера V_H::V_L. Тяжелая (V_H) и легкая цепи (V_L) либо соединены напрямую, либо соединены кодирующим пептид линкером (например, 10, 15, 20, 25 аминокислот), который соединяет N-конец V_H с C-концом V_L или C-конец V_H с N-концом V_L. Линкер обычно обогащен глицином для гибкости, а также серином или треонином для растворимости. Линкер может связывать переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи внеклеточного антигенсвязывающего домена. Неограничивающие примеры линкеров описаны в Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008) и WO 2014/087010, содержание которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой линкер G4S (SEQ ID NO: 78).

[0100] Альтернативно или дополнительно, scFv может быть получен из Fab (вместо антитела, например, получен из библиотек Fab). В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой Fab. В некоторых вариантах осуществления Fab является перекрестно связанным. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его связывает антигенсвязывающий фрагмент представляют собой F(ab)₂. Любая из вышеуказанных молекул может быть включена в состав слитого белка с гетерологичной последовательностью для образования антитела к антигену Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0101] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его

антигенсвязывающий фрагмент связывается с Clec12A (например, Clec12A человека) с константой диссоциации (K_D) по меньшей мере около 1×10^{-6} М, по меньшей мере около 1×10^{-7} М, по меньшей мере около 1×10^{-8} М, по меньшей мере около 1×10^{-9} М или по меньшей мере около 1×10^{-10} М. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с Clec12A (например, Clec12A человека) с константой диссоциации (K_D) по меньшей мере около 2×10^{-8} М. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с Clec12A (например, Clec12A человека) с константой диссоциации (K_D) от около 2×10^{-8} М до около 8×10^{-9} М.

[0102] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с Clec12A (например, Clec12A человека) с константой диссоциации (K_D) от около 1 нМ до 50 нМ, от около 5 нМ до 30 нМ, от около 5 нМ до 25 нМ, или от около 8 нМ до 20 нМ. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с Clec12A (например, Clec12A человека) с константой диссоциации (K_D) по меньшей мере около 50 нМ, по меньшей мере около 40 нМ, по меньшей мере около 35 нМ, по меньшей мере около 30 нМ, по меньшей мере около 25 нМ, по меньшей мере около 20 нМ, по меньшей мере около 19 нМ, по меньшей мере около 18 нМ, по меньшей мере около 17 нМ, по меньшей мере около 16 нМ, по меньшей мере около 15 нМ, по меньшей мере около 14 нМ, по меньшей мере около 13 нМ, по меньшей мере около 12 нМ, по меньшей мере около 11 нМ, по меньшей мере около 10 нМ, по меньшей мере около 9 нМ, по меньшей мере около 8 нМ, по меньшей мере около 7 нМ, по меньшей мере около 6 нМ, по меньшей мере около 5 нМ.

[0103] В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит последовательность, состоящую из аминокислотной последовательности, на около 80% или более идентичную SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 или SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58 или SEQ ID NO: 59.

[0104] В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит линкер, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 60, которая представлена ниже:

GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 60)

[0105] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 61, которая

представлена ниже:

GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 61)

[0106] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 62, которая представлена ниже:

GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 63)

[0107] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 63, которая представлена ниже:

GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 64)

[0108] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент содержит модификацию консервативной последовательности (например, антитела к Clec12A или его фрагмента, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления модификация консервативной последовательности представляет собой аминокислотную модификацию, которая существенно не влияет или не изменяет характеристики связывания описанного в данном документе антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента (например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента), содержащего аминокислотную последовательность. Консервативные модификации могут включать аминокислотные замены, вставки и делеции. Модификации могут быть введены в антитела к Clec12A или их антигенсвязывающие фрагменты с помощью стандартных методов, известных в данной области техники, таких как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Аминокислоты можно разделить на группы в соответствии с их физико-химическими свойствами, такими как заряд и полярность. Консервативные аминокислотные замены — это замены аминокислотного остатка на аминокислоту из той же группы. Например, аминокислоты можно классифицировать по заряду: положительно заряженные аминокислоты включают лизин, аргинин, гистидин, отрицательно заряженные аминокислоты включают аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аминокислоты с нейтральным зарядом включают аланин, аспарагин, цистеин, глутамин, глицин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин и валин. Кроме того, аминокислоты можно классифицировать по полярности: к полярным аминокислотам относятся аргинин (основные полярные), аспарагин, аспарагиновая кислота (кислотные полярные), глутаминовая кислота (кислотные полярные), глутамин, гистидин

(основные полярные), лизин (основные полярные), серин, треонин и тирозин; неполярные аминокислоты включают аланин, цистеин, глицин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, пролин, триптофан и валин. Таким образом, один или несколько аминокислотных остатков в области CDR могут быть заменены другими аминокислотными остатками из той же группы, и измененное антитело может быть проверено на сохранение функции. В некоторых вариантах осуществления изменено не более одного, не более двух, не более трех, не более четырех, не более пяти остатков в указанной последовательности или области CDR.

[0109] В некоторых вариантах осуществления легкая цепь и/или тяжелая цепь scFv к Clec12A содержат сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 91%, по меньшей мере на около 92%, по меньшей мере на около 93%, по меньшей мере на около 94%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98% или по меньшей мере на около 99% гомологичную или идентичную одной аминокислотной последовательности, выбранной из METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO: 75), MYRMQLLSCIALSLALVTNS (SEQ ID NO: 62), MYSMQLASCVTTLVLLVNS (SEQ ID NO: 76), METPAQLLFLLLLWLPD TTG (SEQ ID NO: 77), MALPVTALLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 65), MKWVTFISLLFSSAYS (SEQ ID NO: 66), MDSKGSSQKGSRLLLLVSNNLLCQGVVS (SEQ ID NO: 67). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO: 75). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой MYRMQLLSCIALSLALVTNS (SEQ ID NO: 62). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой MYSMQLASCVTTLVLLVNS (SEQ ID NO: 76). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой METPAQLLFLLLLWLPD TTG (SEQ ID NO: 77). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой MALPVTALLPLALLLHAARP (SEQ ID NO: 65). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность представляет собой MKWVTFISLLFSSAYS (SEQ ID NO: 66).

[0110] В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную последовательность QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYN

PSLKSRTISVDTSKNLFSCLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGGTLTVTS
SASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKP
GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQG
TKVEIK (SEQ ID NO: 56);

[0111] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFD
YWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV
GNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC
QQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

[0112] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSDDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRFYFDY
WGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHS
KYLWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ
DYNLPITFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

[0113] QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYWG
QGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISY
LWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYS
TPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

[0114] В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 70 %, по меньшей мере на около 75 %, по меньшей мере на около 80 %, по меньшей мере на около 85 %, по меньшей мере на около 90 %, по меньшей мере на около 91 %, по меньшей мере на около 92 %, по меньшей мере на около 93 %, по меньшей мере на около 94 %, по меньшей мере на около 95 %, по меньшей мере на около 96 %, по меньшей мере на около 97 %, по меньшей мере на около 98 % или по меньшей мере на около 99 % гомологичную или идентичную любой из SEQ ID NO: 56-59.

[0115] В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 59.

Нуклеотидные последовательности

[0116] Настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, кодирующие одну или несколько тяжелых цепей, переменные домены тяжелой цепи, каркасные области тяжелой цепи, CDR тяжелой цепи, константные домены тяжелой цепи, легкие цепи, переменные домены легкой цепи, каркасные области легкой цепи, CDR легкой цепи, константные домены легкой цепи или другие иммуноглобулиноподобные последовательности или антитела, описанные в настоящем документе. В различных вариантах осуществления такие нуклеотидные последовательности могут присутствовать в векторе. В различных вариантах осуществления такие нуклеотиды могут присутствовать в геноме клетки, например, клетки субъекта, нуждающегося в лечении, или клетки для продукции антитела, например, клетке млекопитающего для продукции антитела.

Сконструированные антитела и слитые белки

[0117] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены слитые белки, содержащие (i) одну или несколько антигенсвязывающих областей, описанных в настоящем документе (например, антигенсвязывающую область иммуноглобулина, антитело с тяжелой цепью, антитело с легкой цепью, антитело на основе LRR или другой белковый каркас с антителоподобными свойствами, а также другие антигенсвязывающие фрагменты, известные в данной области техники, включая, например, Fab, Fab', Fab'2, Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, антитело, диатело, триатело, тетратело, минитело, макситело, тандемное диатело (tandab), DVD, BiTe, тандемное диатело (TandAb), и т.п.), например, один или несколько переменных доменов, описанных в настоящем документе, или их часть (например, один или несколько CDR, описанных в настоящем документе) и (ii) один или несколько дополнительных полипептидов. Например, альбумин является широко распространенным сывороточным белком, который защищен от деградации за счет pH-зависимой рециркуляции, опосредованной взаимодействием с FcRn. В некоторых вариантах осуществления один или несколько переменных доменов или сконструированных антител, как описано в настоящем документе, или их часть (например, один или несколько CDR, описанных в настоящем документе) сливают с альбумином, его частью (например, частью альбумина, которая связывается с FcRn) и/или сконструированным вариантом альбумина, который

связывается с FcRn с повышенной аффинностью. В других случаях один или несколько переменных доменов или сконструированных антител, описанных в настоящем документе, или их часть (например, один или несколько CDR, описанных в настоящем документе) сливаются с полипептидом, который связывается с альбумином, с образованием слитого комплекса белок-альбумин, который, в свою очередь, может связываться с FcRn. В некоторых вариантах осуществления полипептид, который связывается с альбумином, представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv). Альбумин или его часть могут включать мутацию одной или нескольких аминокислот, которая может модифицировать его связывание с FcRn. Такие мутации известны в данной области (см., например, Andersen et al., *Nature Communications* 3:610 doi: 10.1038/nocmms1607 (2012)). В других случаях один или несколько переменных доменов или сконструированных антител, описанных в настоящем документе, или их часть (например, один или несколько CDR, описанных в настоящем документе) сливаются с трансферрином. Трансферрин рециркулирует путем связывания с рецептором трансферрина (см., например, Widera et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:1439-66 (2003)).

Сконструированные антитела и их фрагменты

[0118] Антитела к Clec12A и их антигенсвязывающие фрагменты в соответствии с данным изобретением сконструированы так, чтобы включать один или несколько связывающих фрагментов, которые специфически связывают одну или несколько представляющих интерес мишеней. Антитела Clec12A и их антигенсвязывающие фрагменты включают нуклеиновые кислоты (например, РНК и ДНК), белки (например, антитела) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления рН-зависимые связывающие фрагменты могут представлять собой или включать, например, нуклеиновые кислоты (например, РНК и ДНК) и аптамеры, полипептиды (например, антитела или их фрагменты, альбумины, рецепторы, лиганды, сигнальные пептиды, авидин и белок А), полисахариды, биотин, гидрофобные группы, гидрофильные группы, лекарственные средства и любые органические молекулы, которые связываются с рецепторами.

Антитело или его фрагмент в качестве связывающих фрагментов

[0119] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент, описанные в настоящем документе, представляют собой антитело к Clec12A. В некоторых случаях один или несколько связывающих фрагментов, описанных в настоящем документе,

представляют собой или включают антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и/или их Fc-области (или Fc-фрагменты). Основная структура антитела IgG состоит из двух идентичных полипептидных легких цепей и двух идентичных полипептидных тяжелых цепей, связанных вместе дисульфидными связями. Первый домен, расположенный на амино-конце каждой цепи, имеет переменную аминокислотную последовательность, обеспечивающую специфичность связывания антител, характерную для каждого отдельного антитела. Они известны как переменные области тяжелой цепи (VH) и переменной области легкой цепи (VL). Другие домены каждой цепи относительно инвариантны в аминокислотной последовательности и известны как константные области тяжелой (CH) и легкой (CL) цепи. Для антитела IgG легкая цепь включает одну переменную область (VL) и одну константную область (CL). Тяжелая цепь IgG включает переменную область (VH), первую константную область (CH1), шарнирную область, вторую константную область (CH2) и третью константную область (CH3). В антителах IgE и IgM тяжелая цепь включает дополнительную константную область (CH4).

[0120] Антитела могут включать, например, моноклональные антитела, рекомбинантно полученные антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (включая биспецифические антитела), человеческие антитела, сконструированные антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела, иммуноглобулины, синтетические антитела, тетрамерные антитела, содержащие две молекулы тяжелой цепи и две молекулы легкой цепи, мономер легкой цепи антитела, мономер тяжелой цепи антитела, димер легкой цепи антитела, димер тяжелой цепи антитела, пару легкая цепь антитела-тяжелая цепь антитела, интратела, слитые антитела (иногда называемые в данном документе «конъюгатами антител»), гетероконъюгированные антитела, однодоменные антитела, моновалентные антитела, одноцепочечные антитела или одноцепочечные Fv (scFv), верблужьки антитела, аффитела, фрагменты Fab, фрагменты F(ab')₂, дисульфид-связанные Fv (sdFv), антиидиотипические (анти-Id) антитела (включая, например, анти-анти-Id антитела), минитела, однодоменные антитела, синтетические антитела (иногда называемые в данном документе «миметиками антител») и антигенсвязывающие фрагменты любого из вышеперечисленных. В определенных вариантах осуществления антитела, описанные в данном документе, относятся к популяциям поликлональных антител.

[0121] Термин «Fc-фрагмент», используемый в настоящем документе, относится к одному или нескольким фрагментам Fc-области, которые сохраняют функцию и/или активность Fc, описанные в настоящем документе, такие как связывание с Fc-рецептором.

Используемый в данном документе термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают Fab-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, scFv-фрагмент, dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546) и выделенную определяющую комплементарность область (CDR). Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты могут быть подвергнуты скринингу на функциональность таким же образом, что и для интактных антител.

[0122] В некоторых аспектах в данном изобретении предложены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с Clec12A человека, содержащие константные области тяжелой и/или легкой цепи человека, где константная область тяжелой цепи человека содержит изотипический вариант, содержащий Fc-область IgG1 человека, IgG2 человека, IgG3 человека или IgG4 человека.

[0123] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложено гуманизованное антитело или его фрагмент, которое связывается с Clec12A человека, где антитело содержит вариант Fc-области IgG человека, который содержит аминокислотную замену S324N, заменяющую серин в положении аминокислоты 324 исходного антитела на аспарагин, тогда как антитело, содержащее вариант Fc-области IgG человека, проявляет улучшенную комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) по сравнению с исходным антителом.

[0124] Антитела или их фрагменты могут быть получены любым известным в данной области способом синтеза антител (см., например, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Химерные антитела могут быть получены способами, описанными, например, в Morrison, 1985, *Science* 229:1202, а гуманизованные антитела способами, описанными, например, в патенте США № 6180370.

[0125] Дополнительные композиции и способы, описанные в настоящем документе, представляют собой биспецифические антитела и мультивалентные антитела, как описано, например, в Segal et al., *J. Immunol. Methods* 248:1-6 (2001) и Tutt et al., *J. Immunol.* 147: 60 (1991).

Сконструированные антигенсвязывающие области

[0126] В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент представляет собой или включает антитело (например, антитело IgG, например, антитело IgG1, IgG2 или IgG3) или антигенсвязывающий фрагмент, сконструированный для связывания с мишенью (т.е. антигеном) измененным образом (например, чувствительным к рН образом, например, более или менее чувствительным к рН образом) по сравнению с эталонным антителом или антигенсвязывающим фрагментом. Например, антитело можно сконструировать путем модификации (например, путем вставки, удаления или замены) аминокислоты в одном или нескольких CDR антитела и/или в положении, вовлеченном в структуру CDR антитела. Примерные неограничивающие сайты антитела, которые можно модифицировать, включают следующие (положения аминокислот указаны на основе нумерации по Kabat (Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)).

[0127] Тяжелая цепь: H27, H31, H32, H33, H35, H50, H58, H59, H61, H62, H63, H64, H65, H99, H100b и H102.

[0128] Легкая цепь: L24, L27, L28, L32, L53, L54, L56, L90, L92 и L94.

[0129] В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из этих описанных аминокислот могут быть заменены гистидином, аргинином, лизином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой, серином, треонином, аспарагином или глутамином. Не желая быть связанными какой-либо теорией, считается, что замена аминокислоты в одном или нескольких из этих положений на гистидин может привести к получению антитела, обладающего рН-зависимыми антигенсвязывающими свойствами. В некоторых вариантах осуществления остаток негистидина заменен остатком гистидина. В некоторых вариантах осуществления остаток гистидина заменен остатком негистидина. Дополнительные сконструированные антигенсвязывающие области включают области, описанные, например, в публикации патента США № 20110229489.

Сконструированные константные области

[0130] В некоторых случаях связывающий фрагмент представляет собой или включает константную область антитела, Fc-область или Fc-фрагмент, который связывает один или несколько Fc-рецепторов (например, рецептор Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, Fc γ RIV или FcRn). В некоторых вариантах осуществления константная область, Fc-область или Fc-фрагмент сконструированы таким образом, чтобы связываться с

мишенью (например, Fc-рецептором) измененным образом (например, чувствительным к рН образом например, более или менее чувствительным к рН образом) по сравнению с эталонной константной областью, Fc-областью или Fc-фрагментом.

[0131] В некоторых случаях связывающий фрагмент может представлять собой или включать константную область, Fc-область или Fc-фрагмент антитела IgG, сконструированные таким образом, чтобы они включали вставку, делецию или замену аминокислоты одного или нескольких аминокислотных остатков, описанных в настоящем документе (например, 251-256, 285- 290, 308-314, 385-389 и 428-436 (нумерация по Kabat (Kabat et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH))).

Получение антител к Clec12A и их фрагментов

[0132] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент, описанные в настоящем документе, сконструированы таким образом, чтобы они включали один или несколько связывающих фрагментов, которые проявляют связывание с одной или несколькими мишенями, путем мутагенеза с использованием известных методов. Например, можно получить последовательность эталонного полипептида (например, терапевтического антитела или терапевтического слитого белка), и можно вставить, удалить или заменить один или несколько аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления один или несколько аминокислотных остатков могут быть заменены гистидином, аргинином, лизином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой, серином, треонином, аспарагином или глутамином. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько аминокислот заменены на гистидин.

[0133] В некоторых вариантах осуществления замена аминокислотного остатка на гистидин приводит к вставке сайта протонирования, что может повысить чувствительность связывающего фрагмента к рН. Полипептиды можно получать с использованием стандартных способов и анализировать на связывание с интересующими мишенями, как описано в настоящем документе. Дополнительные способы повышения чувствительности связывающего фрагмента к рН описаны, например, в Sarkar et al., Nature Biotechnology 20:908-913 (2002); Murtaugh et al., Protein Science 20:1619-1631 (2011) и публикации патента США № 20110229489.

[0134] В некоторых вариантах осуществления выбирают первую представляющую интерес мишень, и обеспечивают, получают и/или продуцируют антитело, которое избирательно связывается с мишенью (например, с использованием известных способов, описанных в настоящем документе). Одну или несколько аминокислот

антигенсвязывающей области и/или Fc-участка заменяют (например, гистидином, аргинином, лизином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой, серином, треонином, аспарагином или глутамином), и определяют чувствительность связывания с мишенью к рН (и, дополнительно или альтернативно, с FcRn).

[0135] В некоторых вариантах осуществления обеспечивают, получают и/или продуцируют полипептид, который естественным образом связывается с представляющей интерес мишенью. Полипептид конъюгируют с Fc-областью или Fc-фрагментом, описанными в настоящем документе (например, который связывается с FcRn с желаемой аффинностью связывания) с использованием известных способов. Например, полипептид и Fc-область или Fc-фрагмент можно конъюгировать химическими средствами или с помощью рекомбинантной экспрессии в виде слитого белка. Дополнительно или альтернативно одна или несколько аминокислот полипептида могут быть заменены (например, гистидином, аргинином, лизином, аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой, серином, треонином, аспарагином или глутамином), и определяют чувствительность связывания полипептида и мишени к рН.

[0136] В некоторых вариантах осуществления антитело или его фрагмент, описанные в настоящем документе, сконструированы таким образом, чтобы включать один или несколько связывающих фрагментов, идентифицированных и/или отобранных путем скрининга. Например, антигенсвязывающий фрагмент, который связывает антиген, может быть идентифицирован с использованием библиотеки, например, фаговой библиотеки, экспрессирующей антигенсвязывающие фрагменты. Известны способы скрининга библиотек рекомбинантных антител (см., например, Hoogenboom, Nature Biotech. 23:1105-1116 (2005); патент США № 5837500; патент США № 5571698; WO 2012/044831).

ПЭГилирование

[0137] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, как описано в настоящем документе, может быть ПЭГилировано для включения моно- или поли- (например, 2-4) фрагментов ПЭГ. Такие ПЭГилированные антитела могут демонстрировать увеличенный период полужизни по сравнению с не-ПЭГилированным эталонным антителом, например, антителом, имеющим ту же аминокислотную последовательность, но другую степень ПЭГилирования или отсутствие ПЭГилирования.

[0138] ПЭГилирование можно проводить любой подходящей реакцией, известной в данной области техники. Способы получения ПЭГилированного белка обычно могут включать (а) взаимодействие полипептида с полиэтиленгликолем (таким как

реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное ПЭГ) в условиях, при которых полипептид становится присоединенным к одной или нескольким группам ПЭГ; и (b) получение продукта(ов) реакции. Как правило, условия реакций можно определять в каждом конкретном случае на основе известных параметров и желаемого результата.

[0139] Существует ряд способов присоединения ПЭГ, доступных специалистам в данной области техники. Например, стадия ПЭГилирования антитела или его фрагмента, описанная в настоящем документе, может быть осуществлена посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой полиэтиленгликоля.

Измерение взаимодействия связывающих фрагментов и мишеней

[0140] Связывающие свойства описанного в настоящем документе антитела или его фрагмента (например, антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе) с мишенью (например, Clec12A) можно измерить способами, известными в данной области техники, например, одним из следующих методов: анализ ВΙΑСОРЕ, твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), рентгеновская кристаллография, анализ последовательности и сканирующий мутагенез. Связывающее взаимодействие антитела и Clec12A и/или FcRn можно анализировать с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР). ППР или анализ биомолекулярных взаимодействий (АБВ) выявляет биоспецифические взаимодействия в режиме реального времени без мечения каких-либо взаимодействующих веществ. Изменения массы на поверхности связывания (свидетельствующие о событии связывания) чипа АБВ приводят к изменению показателя преломления света вблизи поверхности. Изменения рефракции генерируют обнаруживаемый сигнал, который измеряется как показатель реакций в реальном времени между биологическими молекулами. Способы использования ППР описаны, например, в патенте США № 5641640; Raether (1988) Surface Plasmons Springer Verlag; Sjolander and Urbaniczky (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345; Szabo et al. (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705 и онлайн-ресурсах, предоставленных ВΙΑсоре International AB (Uppsala, Sweden). Кроме того, также можно использовать анализ KinExA® (анализ кинетического исключения), доступный от Sapidyne Instruments (Бойсе, штат Айдахо).

[0141] Информация по результатам ППР может быть использована для точного и количественного измерения равновесной константы диссоциации (K_D) и кинетических параметров, включая K_{on} и K_{off} , для связывания связывающего фрагмента с мишенью

(например, антитела к Clec12A с Clec12A и/или FcRn). Такие данные можно использовать для сравнения различных молекул. Информация по результатам ППР также может использоваться для разработки отношений структура-активность (ОСА). Например, можно оценить кинетические и равновесные параметры связывания конкретных фрагментов связывания с мишенями при различных уровнях pH. Могут быть идентифицированы варианты аминокислот в заданных положениях, которые коррелируют с конкретными параметрами связывания, например, высокой аффинностью, низкой аффинностью и медленным K_{off} , при определенных уровнях pH.

Способы лечения

[0142] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, используют в способе лечения одного или нескольких состояний, связанных с Clec12A. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в данном документе, предназначено для применения в качестве лекарственного средства. Состояния, связанные с Clec12A, могут включать, без ограничения, состояния, которые вызваны, включают, включают симптомы, возникающие полностью или частично в результате или, как известно, возникающие в связи с экспрессией Clec12A.

[0143] В некоторых аспектах в данном изобретении предложен способ лечения рака, включающий введение антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе. Рак представляет собой широкую группу различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей или клеток, которые проникают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части тела по лимфатической системе или кровотоку. В некоторых вариантах осуществления «рак» или «раковая ткань» включает солидную опухоль. Примеры рака, который можно лечить посредством способов по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, рак иммунной системы, включая лимфому, лейкоз, миелому и другие злокачественные лейкоцитарные заболевания. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий и рефрактерный острый миелоидный лейкоз.

[0144] В некоторых вариантах осуществления лимфома выбрана из группы,

состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), СПИД-ассоциированной лимфомы, ALK-положительной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), классической лимфомы Ходжкина, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ), фолликулярной лимфомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфоме, крупноклеточной В-клеточной лимфомы, возникающей при мультицентрической болезни Кастанелана, ассоциированной с HHV8, лимфоматоидного гранулематоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, лимфомы мантийных клеток (ЛМК), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы лимфатической ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (ЛТАС), узловой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (УЛМЗ), лимфомы Ходжкина с преобладанием узловых лимфоцитов, неходжкинской лимфомы, плазмобластной лимфомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) и макроглобулинемии Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления лимфома выбрана из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКВКЛ), фолликулярной лимфомы, лимфомы мантийных клеток (ЛМК), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы лимфатической ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (ЛТАС) и неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий и рефрактерный острый миелоидный лейкоз.

[0001] В определенных вариантах осуществления опухоль представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой рак крови. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из группы, состоящей из множественной миеломы, лейкоза, лимфомы и миелоидных злокачественных новообразований. Неограничивающие примеры рака крови включают множественную миелому, лейкоз и лимфомы. Неограничивающие примеры лейкоза включают острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), острый лейкоз смешанного фенотипа (MLL), волосатоклеточный лейкоз и В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз. Лимфома может быть лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой. Неограничивающие примеры миелоидных злокачественных новообразований включают миелодиспластические синдромы (MDS), миелопролиферативные новообразования (MPN),

миелоидные/лимфоидные новообразования (например, миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой рецептора альфа тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA), рецептора бета тромбоцитарного фактора роста (PDGFRB) или рецептора роста фибробластов 1 (FGFR1), или с PCM1-JAK2), острый миелоидный лейкоз (AML), бластное плазмцитоидное новообразование дендритных клеток, В-лимфобластный лейкоз/лимфому и Т-лимфобластный лейкоз/лимфому. В некоторых вариантах осуществления миелоидные злокачественные новообразования включают миелодиспластические синдромы.

[0002] В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. Неограничивающие примеры В-клеточного злокачественного новообразования включают В-клеточную лимфому (BCL), В-клеточный острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), CLL с трансформацией Рихтера и лимфому ЦНС. В-клеточная лимфома включает В-клеточную неходжкинскую лимфому (NHL) и В-клеточную лимфому Ходжкина.

[0145] В различных вариантах осуществления введение антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, или его фрагмента приводит к снижению распространенности, частоты, уровня и/или количества одного или нескольких симптомов или биомаркеров состояния, связанного с Clec12A, как описано в настоящем документе или иным образом известно в данной области техники, например, снижение по меньшей мере на 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% или 100% одного или нескольких симптомов или биомаркеров по сравнению с предыдущим измерением у субъекта или с эталонным значением.

[0146] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанного в данном документе, субъекту, страдающему раком, приводит к большему уменьшению или улучшению одного или нескольких симптомов или биомаркеров рака, чем эталонное антитело, например, антитело, которое перекрестно конкурирует за связывание Clec12A в сопоставимых условиях.

[0147] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, проявляют пониженную эффективную дозу по сравнению с эталонным белком (например, антителом, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A). Например, эффективная доза антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе, может составлять, например, менее 1000

мг/дозу, например, менее 900 мг/дозу, 800 мг/дозу, 700 мг/дозу, 600 мг/дозу, 500 мг/дозу, 550 мг/дозу, 400 мг/дозу, 350 мг/дозу, 300 мг/дозу, 200 мг/дозу, 100 мг/дозу, 50 мг/дозу, 25 мг/дозу или менее. В некоторых случаях эффективная доза антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе, ниже, чем эффективная, рекомендуемая или утвержденная доза эталонного антитела, причем эта доза эталонного антитела может составлять, например, 900 мг/дозу или 600 мг/дозу. В качестве альтернативы или в сочетании с дозировкой, описанной в настоящем документе, антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, можно эффективно или с пользой вводить с частотой реже одного раза в неделю, например, реже одного раза в неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или год. В некоторых случаях эффективная или полезная частота введения антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе, ниже, чем эффективная, рекомендуемая или одобренная частота введения эталонного антитела, при этом частота введения может быть еженедельной (например, в дозе 300-600 мг, в зависимости от массы субъекта) или каждые две недели (например, в дозе 300-1200 мг, в зависимости от массы субъекта).

[0148] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно вводить в уменьшенной дозе по сравнению с эталонным белком, например, антителом, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A, в то время как достижение равного, равноэффективного, сравнительно эффективного или существенно эффективного результата, когда антитело к Clec12A вводят в идентичном, эквивалентном или практически эквивалентном составе и/или с помощью идентичного, эквивалентного или практически эквивалентного способа введения, что и эталонное (например, антитело, которое перекрестно конкурирует за связывание Clec12A). В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, можно вводить с увеличенным интервалом по сравнению с эталонным антителом (например, антителом, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A), в то время как достижение равного, равноэффективного, сравнительно эффективного или существенно эффективного результата, когда антитело к Clec12A вводят в идентичном, эквивалентном или практически эквивалентном составе и/или с помощью идентичного, эквивалентного или практически эквивалентного способа введения, что и эталонное. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, можно вводить в меньшем количестве разовых доз и/или в течение меньшего периода лечения по сравнению с

эталонным антителом, в то время как достижение равного, равноэффективного, сравнительно эффективного или существенно эффективного результата, когда антитело к Clec12A вводят в идентичном, эквивалентном или практически эквивалентном составе и/или с помощью идентичного, эквивалентного или практически эквивалентного способа введения, что и эталонное (например, антитело, которое перекрестно конкурирует за связывание Clec12A).

[0149] В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления введенная доза антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе, может с меньшей вероятностью вызывать неблагоприятный ответ при введении субъекту, например, неблагоприятный иммунный ответ, чем эффективная доза эталонного антитела, например, антитела, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A. Соответственно, в различных вариантах осуществления антитело к Clec12A, как описано в настоящем документе, может с меньшей вероятностью, чем эталонное антитело, на введенную единицу активности вызвать неблагоприятную реакцию или побочный эффект. В различных вариантах осуществления описанное в настоящем документе антитело к Clec12A может с меньшей вероятностью, чем эталонное антитело, на введенную единицу активности вызвать неблагоприятную реакцию или побочный эффект, имеющий определенную степень тяжести. В различных вариантах осуществления описанное в настоящем документе антитело к Clec12A может вызывать одну или несколько неблагоприятных реакций или побочных эффектов в меньшей степени или у меньшего числа пациентов, чем эталонное антитело, на введенную единицу активности. Примеры неблагоприятных реакций или побочных эффектов, которые могут быть связаны с введением антитела, способного связывать Clec12A, могут включать головную боль, назофарингит, боль в спине, тошноту, диарею, гипертонию, инфекцию верхних дыхательных путей, боль в животе, рвоту, анемию, кашель, периферические отеки и/или инфекции мочевыводящих путей.

[0150] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту (например, в виде разовой дозы), антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, измеряют на повышенном уровне в плазме в определенное время после введения (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более дней) по сравнению с уровнем контроля в то же определенное время (например, антитела, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A). Например, в определенное время после введения разовой дозы уровень антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе, составляет по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%,

150%, 200%, 300%, 400% или 500% выше, чем соответствующий уровень эталонного антитела.

[0151] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, измеряют на повышенном уровне в плазме в определенное время (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более дней) после введения (например, разовой дозы) по сравнению с уровнем контроля в то же определенное время. Например, в определенное время после введения уровень антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе, составляет по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400% или 500% выше, чем соответствующий уровень эталонного антитела.

[0152] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, имеет увеличенный период полужизни (например, по сравнению с контролем, например, эталонным антителом, например, антителом, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A), и, таким образом, антитело к Clec12A можно вводить субъекту с увеличенными интервалами между дозами. Например, антитело к Clec12A можно вводить один раз в неделю, каждые две недели, каждые три недели, каждые четыре недели, каждые 6 недель, каждые 8 недель или дольше.

[0153] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, составляет примерно 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% от эффективного количества эталонного терапевтического белка, например, антитела, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A). В некоторых вариантах осуществления разовая доза антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, обеспечивает сравнимый терапевтический эффект с двумя или более дозами эталонного антитела.

[0154] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, вводят в дозе, которая составляет около 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% или 5% от концентрации целевого антигена (например, Clec12A) у субъекта.

[0155] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, могут быть физически введены субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Типичные способы введения

раскрытых в данном документе составов включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинномозговой или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. В контексте настоящего документа фраза «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, но не ограничиваясь ими, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления состав вводят непарентеральным путем, включая местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или большего количества продолжительных периодов.

[0156] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, можно использовать в ряде диагностических и терапевтических применений. Например, детектируемо-меченые версии сконструированных антител, как описано в настоящем документе, можно использовать в анализах для обнаружения присутствия или количества Clec12A в образце (например, биологическом образце). Описанные в данном документе сконструированные антитела можно использовать в анализах *in vitro* для изучения связывания с Clec12A. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, можно использовать в качестве положительного контроля в анализе, предназначенном для выявления дополнительных новых соединений, которые в остальном пригодны для лечения расстройств, связанных с Clec12A. Например, антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, можно использовать в качестве положительного контроля в анализе для идентификации дополнительных соединений (например, низкомолекулярных соединений, аптамеров или антител), которые связываются с Clec12A.

[0157] Антитела к Clec12A или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, можно использовать для наблюдения за субъектом, например, субъектом, имеющим, подозреваемым в наличии, подверженным риску развития или находящимся на лечении одного или нескольких состояний, связанных с Clec12A. Мониторинг может включать определение количества или активности Clec12A у субъекта,

например, в сыворотке субъекта. В некоторых вариантах осуществления оценку проводят не менее одного (1) часа, например, не менее 2, 4, 6, 8, 12, 24 или 48 часов, или не менее 1 дня, 2 дней, 4 дней, 10 дней, 13 дней, 20 дней или более, или по меньшей мере 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 10 недель, 13 недель, 20 недель или более после введения антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе. Субъекта можно оценивать в один или несколько из следующих периодов: до начала лечения; во время лечения; или после введения одного или нескольких элементов лечения. Оценка может включать оценку необходимости дальнейшего лечения, например, оценку необходимости изменения дозировки, частоты введения или продолжительности лечения. Это также может включать оценку необходимости добавления или исключения выбранного терапевтического воздействия, например, добавления или исключения любого из описанных в данном документе способов лечения расстройства, связанного с Clec12A.

Составы и введение

[0158] В различных вариантах осуществления антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе (например, антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе), могут быть включены в фармацевтическую композицию. Такая фармацевтическая композиция может быть применима, например, для профилактики и/или лечения заболеваний, например, расстройства, связанного с Clec12A. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены способами, известными специалистам в данной области (например, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)).

[0159] Подходящее средство введения может быть выбрано в зависимости от возраста и состояния субъекта. Разовая доза фармацевтической композиции, содержащей антитело или его фрагмент, описанные в настоящем документе (например, антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе), может быть выбрана из диапазона от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела. С другой стороны, доза может быть выбрана в диапазоне от 0,001 до 100000 мг/кг массы тела, но настоящее изобретение не ограничивается такими диапазонами. Доза и способ введения варьируются в зависимости от массы тела, возраста, состояния и т.п. пациента и могут быть соответствующим образом выбраны специалистами в данной области техники.

[0160] В различных вариантах осуществления можно составить фармацевтическую композицию, включающую фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, без ограничения, любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и т. п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции по данному изобретению могут включать фармацевтически приемлемую соль, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания.

[0161] В различных вариантах осуществления композиция, содержащая описанное в данном документе антители, например, стерильный состав для инъекций, может быть составлена в соответствии с традиционной фармацевтической практикой с использованием дистиллированной воды для инъекций в качестве носителя. Например, физиологический раствор или изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, такие как D-сорбит, D-манноза, D-маннит и хлорид натрия, можно использовать в качестве водного раствора для инъекций, необязательно в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, например, спиртом, таким как этанол, и полиспиртом, таким как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, и неионогенным поверхностно-активным веществом, таким как полисорбат 80™, HCO-50 и т. п.

[0162] Как описано в данном документе, фармацевтическая композиция может находиться в любой форме, известной в данной области техники. Такие формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (например, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории.

[0163] Выбор или применение любой конкретной формы может частично зависеть от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Например, композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или местной доставки, могут быть в форме растворов для инъекций или инфузий. Соответственно, композиции могут быть составлены для введения парентеральным способом (например, внутривенной, подкожной, внутривенной или внутримышечной инъекцией). В контексте данного документа парентеральное введение относится к способам введения, отличным от энтерального и местного, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, интраназальную, интраокулярную, легочную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, интрадермальную, внутрилегочную, внутривенную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную,

интрацеребральную, интракраниальную, интракаротидную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

[0164] Путь введения может представлять собой парентеральным, например, введение путем инъекции, трансназальное введение, транспульмональное введение или чрескожное введение. Введение может быть системным или местным, осуществляемым путем внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, подкожной инъекции.

[0165] В различных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для стабильного хранения при высокой концентрации. Стерильные растворы для инъекций могут быть изготовлены путем включения композиции, описанной в данном документе, в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией. В общем случае дисперсии готовят путем включения композиции, описанной в данном документе, в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для изготовления стерильных растворов для инъекций, способы изготовления включают вакуумную сушку и сублимационную сушку, которая приводит к получению порошка композиции, описанной в данном документе, плюс любого дополнительного необходимого ингредиента (смотрите ниже) из предварительно стерильно профильтрованного раствора. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию реагента, который замедляет всасывание, например, моностеаратных солей и желатина.

[0166] Фармацевтическую композицию можно вводить парентерально в форме инъекционной композиции, содержащей стерильный раствор или суспензию в воде или другой фармацевтически приемлемой жидкости. Например, фармацевтическая композиция может быть составлена путем подходящего объединения терапевтической молекулы с фармацевтически приемлемыми носителями или средами, такими как стерильная вода и физиологический раствор, растительное масло, эмульгатор, суспендирующий агент, поверхностно-активное вещество, стабилизатор, ароматизирующий эксципиент,

разбавитель, носитель, консервант, связующее вещество, с последующим смешиванием в форме единичной дозы, необходимой в рамках общепринятой фармацевтической практики. Количество фармацевтической композиции, включенной в фармацевтические препараты, является таким, чтобы обеспечить подходящую дозу в указанном диапазоне. Неограничивающие примеры масляной жидкости включают кунжутное масло и соевое масло, которые можно комбинировать с бензилбензоатом или бензиловым спиртом в качестве солюбилизирующего агента. Другие элементы, которые могут быть включены в состав, включают буфер, такой как фосфатный буфер или буфер на основе ацетата натрия, успокаивающий агент, такой как гидрохлорид прокаина, стабилизатор, такой как бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант. Состав для инъекций может быть упакован в подходящую ампулу.

[0167] В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения при температуре ниже 0°C (например, -20°C или -80°C). В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена для хранения до 2 лет (например, в течение одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 11/2 года или 2 лет) при 2–8°C (например, 4°C). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе композиции стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2–8°C (например, 4°C).

[0168] В конкретных случаях фармацевтическая композиция может быть приготовлена в виде раствора. В некоторых вариантах осуществления композиция может быть составлена, например, в виде забуференного раствора подходящей концентрации и подходящего для хранения при 2–8°C (например, 4°C).

[0169] Композиции, включающие одно или несколько сконструированных антител, как описано в настоящем документе, могут быть включены в состав иммунолипосомных композиций. Такие составы могут быть приготовлены способами, известными в данной области. Липосомы с увеличенным временем циркуляции раскрыты, например, в патенте США № 5013556.

[0170] В определенных вариантах осуществления композиции могут быть составлены с носителем, который будет защищать соединение от быстрого высвобождения, таким как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая

кислота, коллаген, сложные полиортоэферы и полимолочная кислота. Многие методы приготовления таких составов известны в данной области. См., например, J. R. Robinson (1978) "*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*," Marcel Dekker, Inc., New York.

[0171] В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть составлены в виде композиции, подходящей для внутрилегочного введения (например, для введения через ингалятор или небулайзер) млекопитающему, такому как человек. Способы составления таких композиций хорошо известны в данной области. Составы для ингаляторов сухого порошка и подходящие системы для введения составов также известны в данной области. Легочное введение может быть пероральным и/или назальным. Примеры фармацевтических устройств для доставки в легкие включают дозирующие ингаляторы, ингаляторы сухого порошка (DPI — англ.: dry powder inhaler) и небулайзеры. Например, описанная в данном документе композиция может быть введена в легкие субъекта с помощью ингалятора сухого порошка. Эти ингаляторы представляют собой устройства без пропеллента, которые доставляют диспергируемые и стабильные сухие порошковые композиции в легкие. Ингаляторы сухого порошка хорошо известны в области медицины и включают, без ограничения: TURBOHALER® (AstraZeneca; Лондон, Англия), ингалятор AIR® (ALKERMES®; Кембридж, штат Массачусетс); ROTAHALER® (GlaxoSmithKline; Лондон, Англия); и ECLIPSE™ (Sanofi-Aventis; Париж, Франция). См. также, например, публикации РСТ № WO 04/026380, WO 04/024156 и WO 01/78693. Устройства DPI использовались для легочного введения полипептидов, таких как инсулин и гормон роста. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе композиция может вводиться внутрилегочно с помощью ингалятора с отмеренной дозой. В этих ингаляторах для доставки дискретной дозы соединения в легкие используется пропеллент. Дополнительные устройства и способы внутрилегочного введения изложены, например, в публикациях патентных заявок США №№ 20050271660 и 20090110679, раскрытия каждого из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[0172] В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть составлены для доставки в глаз, например, в форме фармацевтически приемлемого раствора, суспензии или мази. Препарат для лечения глаз может быть в форме стерильного водного раствора, содержащего, например, дополнительные ингредиенты, такие как, помимо прочего, консерванты, буферы, тонизирующие агенты, антиоксиданты и стабилизаторы, неионные смачивающие или осветляющие агенты и агенты, повышающие вязкость. Препарат,

описанный в данном документе, можно вводить местно в глаз субъекта, нуждающегося в лечении (например, субъекта, страдающего ВМД), обычными способами, например, в форме капель или ванночек для глаз с применением терапевтического раствора, содержащего одну или более композиций.

[0173] В определенных вариантах осуществления для введения композиции, описанной в данном документе, могут подходить различные устройства для введения лекарственных средств в полость стекловидного тела глаза. Например, в публикации США № 2002/0026176 описан obturator слезного канальца, содержащий фармацевтический препарат, который можно вводить через склеру таким образом, чтобы он выступала в полость стекловидного тела и доставлял фармацевтический препарат в полость стекловидного тела. В другом примере в патенте США № 5443505 описано имплантируемое устройство для введения в супрахориоидальное пространство или бессосудистую область для замедленного высвобождения лекарственного средства во внутреннюю структуру глаза. Каждый из патентов США №№ 5 773 019 и 6 001 386 раскрывает имплантируемое устройство для доставки лекарственного средства, прикрепляемое к склеральной поверхности глаза. Дополнительные способы и устройства (например, транссклеральный пластырь и доставка через контактные линзы) для доставки терапевтического средства в глаз описаны, например, у Ambati and Adamis (2002) *Prog Retin Eye Res* 21(2):145-151; Ranta and Urtili (2006) *Adv Drug Delivery Rev* 58(11):1164-1181; Barocas and Balachandran (2008) *Expert Opin Drug Delivery* 5(1):1-10(10); Gulsen and Chauhan (2004) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2342-2347; Kim et al. (2007) *Ophthalmic Res* 39:244-254; и в публикации PCT № WO 04/073551, описания которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

[0174] В некоторых вариантах осуществления введение антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе, достигается путем введения субъекту нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело. Нуклеиновые кислоты, кодирующие терапевтическое антитело, описанное в настоящем документе, могут быть включены в генную конструкцию для использования в качестве части протокола генной терапии для доставки нуклеиновых кислот, которые можно использовать для экспрессии и продукции антитела внутри клеток. Конструкции экспрессии таких компонентов можно вводить в любом терапевтически эффективном носителе, например в любом составе или композиции, способных эффективно доставлять компонентный ген в клетки *in vivo*. Подходы включают вставку рассматриваемого гена в вирусные векторы, включая рекомбинантные ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, лентивирусы и вирус простого герпеса-1

(HSV-1), или рекомбинантные бактериальные или эукариотические плазмиды. Вирусные векторы могут напрямую трансфицировать клетки; плазмидная ДНК может быть доставлена с помощью, например, катионных липосом (липофектин) или дериватизированных, полилизиновых конъюгатов, грамицидина S, искусственных вирусных оболочек или других подобных внутриклеточных носителей, а также прямого введения генной конструкции или преципитации CaPO_4 (см., например, WO04/060407). Примеры подходящих ретровирусов включают pLJ, pZIP, pWE и pEM, которые известны специалистам в данной области техники (см., например, Eglitis et al. (1985) *Science* 230:1395-1398; Danos and Mulligan (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6460-6464; Wilson et al. (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3014-3018; Armentano et al. (1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6141-6145; Huber et al. (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8039-8043; Ferry et al. (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8377-8381; Chowdhury et al. (1991) *Science* 254:1802-1805; van Beusechem et al. (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7640-7644; Kay et al. (1992) *Human Gene Therapy* 3:641-647; Dai et al. (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10892-10895; Hwu et al. (1993) *J Immunol* 150:4104-4115; патенты США №№ 4868116 и 4980286; и публикации PCT №№ WO89/07136, WO89/02468, WO89/05345 и WO92/07573). В другой системе доставки вирусного гена используют векторы, полученные из аденовируса (см., например, Berkner et al. (1988) *BioTechniques* 6:616; Rosenfeld et al. (1991) *Science* 252:431-434 и Rosenfeld et al. (1992) *Cell* 68:143-155). Подходящие аденовирусные векторы, полученные из штамма аденовируса Ad типа 5 dl324 или других штаммов аденовируса (например, Ad2, Ad3, Ad7 и т. д.), известны специалистам в данной области техники. Еще одной вирусной векторной системой, пригодной для доставки гена субъекта, является аденоассоциированный вирус (AAV). См., например, Flotte et al. (1992) *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:349-356; Samulski et al. (1989) *J Virol* 63:3822-3828 и McLaughlin et al. (1989) *J Virol* 62:1963-1973.

[0175] В различных вариантах осуществления подкожное введение может осуществляться с помощью устройства, такого как шприц, предварительно заполненный шприц, автоинжектор (например, одноразовый или многоразовый), шприц-ручка, пластыревый инжектор, портативный инжектор, амбулаторный шприцевой инфузионный насос с наборами для подкожной инфузии или другого устройства для комбинирования с антителом для подкожной инъекции.

[0176] В инъекционной системе по настоящему изобретению может использоваться ручка для доставки, как описано в патенте США № 5308341. Шприц-ручка, наиболее часто используемые для самостоятельной доставки инсулина пациентам с диабетом, хорошо известны в данной области техники. Такие устройства могут содержать по меньшей мере

одну инъекционную иглу (например, иглу 31-го размера длиной от 5 до 8 мм), обычно предварительно заполненную одной или несколькими терапевтическими разовыми дозами терапевтического раствора, и их можно использовать для быстрой доставки раствора к субъекту с минимально возможной болью. Одна ручка для доставки лекарств включает в себя держатель флакона, в который может быть помещен флакон с терапевтическим или другим лекарством. Ручка может быть полностью механическим устройством или может быть объединена с электронной схемой для точной установки и/или индикации дозировки лекарства, вводимого пользователю. См., например, патент США № 6192891. В некоторых вариантах осуществления игла шприц-ручки является одноразовой, и наборы включают одну или несколько сменных игл одноразового использования. Шприц-ручки, подходящие для доставки любой из представленных композиций, также описаны, например, в патенте США №№ 6277099; 6200296 и 6146361, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Шприц-ручка на основе микроиглы описана, например, в патенте США № 7556615, описание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. См. также устройство Precision Pen Injector (PPI), MOLLY™, производства компании Scandinavian Health Ltd.

[0177] В некоторых вариантах осуществления композиция, описанная в настоящем документе, может быть терапевтически доставлена субъекту посредством местного введения. В контексте данного документа термины «местное введение» или «местная доставка» могут относиться к доставке, которая не зависит от переноса композиции или агента в предполагаемые целевые ткань или участок через сосудистую систему. Например, композицию можно доставлять путем инъекции или имплантации композиции или агента или путем инъекции или имплантации устройства, содержащего композицию или агент. В определенных вариантах осуществления после местного введения вблизи целевых ткани или участка композиция или агент, или один или более из их компонентов, могут диффундировать к предполагаемым целевым ткани или участку, которые не являются местом введения.

[0178] В некоторых вариантах осуществления предложенные в данном документе композиции представлены в виде единичной лекарственной формы, причем единичная лекарственная форма может подходить для самостоятельного введения. Такая единичная лекарственная форма может поставляться в контейнере, как правило, например, во флаконе, картридже, предварительно заполненном шприце или одноразовом шприце-ручке. Дозатор, такой как дозирующее устройство, описанное в патенте США №№ 6302855, также может быть использован, например, с системой инъекции, как описано в данном документе.

[0179] Подходящая доза композиции, описанной в данном документе, которая способна лечить или предотвращать расстройство у субъекта, может зависеть от множества факторов, включая, например, возраст, пол и массу тела субъекта, подлежащего лечению, и конкретное используемое соединение-ингибитор. Например, для лечения субъекта с расстройством, связанным с Clec12A, может потребоваться другая доза одной композиции, включающей антитело, как описано в настоящем документе, по сравнению с дозой другого состава этого антитела. Другие факторы, влияющие на дозу, вводимую субъекту, включают, например, тип или тяжесть расстройства. Например, субъекту с одним расстройством, связанным с Clec12A, может потребоваться введение другой дозы, чем субъекту с другим расстройством, связанным с Clec12A. Другие факторы могут включать, например, другие медицинские расстройства, одновременно или ранее поражающие субъекта, общее состояние здоровья субъекта, генетическую предрасположенность субъекта, рацион питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов и любых других дополнительных терапевтических средств, которые вводятся субъекту. Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного субъекта также могут быть скорректированы на основании заключения лечащего врача.

[0180] Композицию, описанную в данном документе, можно вводить в виде фиксированной дозы или в дозе миллиграмм на килограмм (мг/кг). В некоторых вариантах осуществления доза также может быть выбрана для снижения или предотвращения выработки антител или других иммунных ответов хозяина против одного или нескольких антител или их антигенсвязывающих фрагментов в композиции. Хотя это никоим образом не предназначено для ограничения, примерные дозы антитела, такого как композиция, описанная в настоящем документе, включают, например, 1-1000 мг/кг, 1-100 мг/кг, 0,5-50 мг/кг, 0,1-100 мг/кг, 0,5-25 мг/кг, 1-20 мг/кг и 1-10 мг/кг. Примеры дозировок описанной в данном документе композиции включают, без ограничения, 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4 мг/кг, 8 мг/кг или 20 мг/кг.

[0181] Фармацевтический раствор может содержать терапевтически эффективное количество описанной в данном документе композиции. Специалист в данной области техники может легко определить такие эффективные количества, частично на основании эффекта вводимой композиции или комбинированного эффекта композиции и одного или более дополнительных активных агентов, если используют более одного агента. Терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе, также может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни,

возраст, пол и вес индивидуума, а также способности композиции (и одного или нескольких дополнительных активных агентов) вызывать желаемый ответ у индивидуума, например, улучшение по меньшей мере одного параметра состояния, например, улучшение по меньшей мере одного симптома расстройства, связанного с Clec12A. Например, терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе, может ингибировать (уменьшать тяжесть или устранять возникновение) и/или предотвращать конкретное расстройство и/или любой из симптомов конкретного расстройства, известных в данной области, или описанного в данном документе. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты композиции перевешиваются терапевтически полезными эффектами.

[0182] Подходящие для человека дозы любой из композиций, описанных в настоящем документе, могут быть дополнительно оценены, например, в исследованиях фазы I с повышением дозы. См., например, van Gurp et al. (2008) *Am J Transplantation* 8(8):1711-1718; Hanouska et al. (2007) *Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531 и Hetherington et al. (2006) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10): 3499-3500.

[0183] Токсичность и терапевтическую эффективность композиций можно определить с помощью известных фармацевтических процедур в клеточных культурах или на экспериментальных животных (например, на животных моделях любых расстройств, связанных с Clec12A). Эти процедуры можно использовать, например, для определения LD₅₀ (доза, смертельная для 50% популяции) и ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50% популяции). Дозовое соотношение между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD₅₀/ED₅₀. Композиция, описанная в данном документе, которая демонстрирует высокий терапевтический индекс, является предпочтительной. Хотя можно использовать композиции, которые проявляют токсические побочные эффекты, следует позаботиться о разработке системы доставки, которая нацеливает такие соединения на участок пораженной ткани и сводит к минимуму потенциальное повреждение нормальных клеток и, таким образом, уменьшает побочные эффекты.

[0184] Специалистам в данной области техники будет понятно, что данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона дозировок для применения у людей. Соответствующие дозировки композиций, описанных в настоящем документе, обычно находятся в диапазоне циркулирующих концентраций композиций, которые включают

ED₅₀ с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой дозированной формы и используемого пути введения. Для композиции, описанной в настоящем документе, терапевтически эффективная доза может быть первоначально оценена на основе анализов клеточных культур. Доза может быть составлена в животных моделях для достижения диапазона циркулирующей плазменной концентрации, который включает I₀ (т. е. концентрацию антитела, которая обеспечивает полумаксимальное ингибирование симптомов), определенную в клеточной культуре. Такую информацию можно использовать для более точного определения доз, пригодных для людей. Уровни в плазме могут быть измерены, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. В некоторых вариантах осуществления, например, когда желательна местное введение (например, в глаз или сустав), можно использовать клеточную культуру или моделирование на животных для определения дозы, необходимой для достижения терапевтически эффективной концентрации в локальном участке.

Комбинированная терапия

[0185] В различных вариантах осуществления антитело к Clec12A, как описано в настоящем документе, может быть включено в курс лечения, который дополнительно включает введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного агента. В различных вариантах осуществления дополнительный агент, вводимый в комбинации с антителом к Clec12A, как описано в настоящем документе, может представлять собой химиотерапевтический агент. В различных вариантах осуществления дополнительный агент, вводимый в комбинации с антителом, как описано в настоящем документе, может представлять собой агент, ингибирующее воспаление.

[0186] В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) со специфичностью в отношении Clec12A человека. В некоторых вариантах осуществления scFv к Clec12A может быть конъюгирован (например, связан) с терапевтическим агентом (например, химиотерапевтическим агентом и радиоактивным атомом) для связывания с раковой клеткой, доставки терапевтического агента в раковую клетку и уничтожения раковой клетки, которая экспрессирует Clec12A человека. В некоторых вариантах осуществления антитело к Clec12A связано с терапевтическим агентом. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой

химиотерапевтический агент, цитокин, радиоактивный атом, миРНК или токсин. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой радиоактивный атом.

[0187] В некоторых вариантах осуществления способы можно применять в сочетании с другими видами терапии расстройств, связанных с Clec12A. Например, композицию можно вводить субъекту одновременно, до или после химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить субъекту одновременно, до или после метода адаптивной терапии.

[0188] В различных вариантах осуществления дополнительный агент, вводимый в комбинации с антителом к Clec12A, как описано в настоящем документе, можно вводить одновременно с антителом к Clec12A, в тот же день, что и антитело к Clec12A, или в ту же неделю, что и антитело к Clec12A. В различных вариантах осуществления дополнительный агент, вводимый в комбинации с антителом к Clec12A, как описано в настоящем документе, может вводиться в одном составе с антителом к Clec12A. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент вводят способом, временно отделенным от введения антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе, например, за один или несколько часов до или после, за один или несколько дней до или после, за одну или несколько недель до или после или за один или несколько месяцев до или после введения антитела к Clec12A. В различных вариантах осуществления частота введения одного или нескольких дополнительных агентов может быть такой же, аналогичной или отличной от частоты введения антитела к Clec12A, как описано в настоящем документе.

[0189] В состав комбинированной терапии входит схема лечения, включающая введение двух различных антител, как описано в настоящем документе, и/или схема лечения, включающая введение антитела, как описано в настоящем документе, в виде множества составов и/или способов введения.

[0190] В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть составлены с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, например, дополнительными терапевтическими средствами для лечения или профилактики расстройства, связанного с Clec12A (например, рака или аутоиммунного расстройства), у субъекта. Дополнительные агенты для лечения расстройства, связанного с Clec12A, у субъекта могут варьироваться в зависимости от конкретного расстройства, которое лечат, но могут включать, помимо прочего, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин,

винкристин, преднизолон, осфамид, карбоплатин, этопозид, дексаметазон, цитарабин, цисплатин, циклофосфамид или флударабин.

[0191] Композиция, описанная в настоящем документе, может заменить или дополнить ранее или в настоящее время применяемую терапию. Например, при лечении композицией, описанной в настоящем документе, введение одного или нескольких дополнительных активных агентов может быть прекращено или уменьшено, например, может быть введено при более низких уровнях, например, при более низких уровнях эталонного антитела, которое перекрестно конкурирует за связывание с Clec12A, после введение антитела к Clec12A, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления можно поддерживать предыдущую терапию. В некоторых вариантах осуществления предыдущую терапию будут поддерживать до тех пор, пока уровень композиции не достигнет уровня, достаточного для обеспечения терапевтического эффекта. Эти две терапии можно применять в комбинации.

Рекомбинантная генная технология

[0192] В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы традиционные методы молекулярной биологии, микробиологии и рекомбинантной ДНК, которые известны специалистам в данной области техники. Такие методы описаны в литературе (см., *например*, Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J. Gait ed. 1984); *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)); *Transcription And Translation* (B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)); *Animal Cell Culture* (R. I. Freshney, ed. (1986)); *Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, (1986)); B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984); F. M. Ausubel *et al.* (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994).

[0193] Рекомбинантная экспрессия гена, такого как нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид, такой как антитело к Clec12A, описанное в настоящем документе, может включать конструирование вектора экспрессии, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид. После получения полинуклеотида вектор для продукции полипептида может быть получен с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием методов, известных в данной области техники. Известные способы можно

использовать для конструирования векторов экспрессии, содержащих последовательности, кодирующие полипептид, и соответствующие сигналы контроля транскрипции и трансляции. Эти способы включают, например, методы рекомбинантной ДНК *in vitro*, синтетические методы и генетическую рекомбинацию *in vivo*.

[0194] Вектор экспрессии может быть перенесен в клетку-хозяин обычными методами, а затем трансфицированные клетки могут быть культивированы обычными методами для получения полипептидов.

[0195] Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены посредством ссылки. Кроме того, материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не носят ограничительного характера. Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается рядовым специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать на практике или при тестировании данного изобретения, подходящие способы и материалы описаны в данном документе.

ПРИМЕРЫ

[0196] В следующих примерах описываются некоторые из предпочтительных способов получения и применения настоящего изобретения. Однако следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Пример 1. Идентификация и характеристика антител к Clec12A

[0197] Настоящий пример демонстрирует получение и характеристику аффинности связывания антител к Clec12A.

[0198] Для отбора и скрининга антител Clec12A использовали гибридную технологию. Отбор осуществляли на клетках CHO-S, сверхэкспрессирующих Clec12A. Антитела были отобраны по разнообразию последовательностей. 16 антител были отобраны из 74 антител по ряду аффинностей связывания растворимого и внутриклеточного Clec12A.

[0199] Аффинность связывания антител Clec12A определяли с помощью анализа Biacore.

[0200] Вкратце, антитела человека к Clec12A, полученные из гибридомы и продуцированные в ней, исследовали на их аффинность связывания с растворимым Clec12A в системе Biacore ППР. Вкратце, антитела иммобилизовали на сенсорных чипах с анти-мышинным IgG и связывали с растворимым белком Clec12A-His (внеклеточные домены Clec12A, слитые с 6-х His-меткой (SEQ ID NO: 79)) при 100 нМ в растворенной фазе. Полученные кривые Biacore показаны на Фиг. **Error! Reference source not found.** а краткая информация о кинетике связывания показана в **Таблице 1.**

[0201] **Таблица 1. Краткое изложение кинетики связывания Clec12A-His с помощью Biacore**

Клон №	IgG К _D (М) моновалент.	k _{on} (1/Мс)	k _{off} (1/с)
A	2,87E-09	4,62E+06	1,32E-02
B	3,78E-09	1,76E+05	6,66E-04
C	4,99E-13	1,82E+05	9,08E-08
D	1,99E-09	2,73E+10	5,44E+01

[0202] В целом аффинность антител к Clec12A варьировалась от 0,1 пМ на верхнем конце (клон С) до 3,8 нМ (клон В) на нижнем конце.

Пример 2. Связывание антител к Clec12A на клетке

[0203] Этот пример иллюстрирует связывание антител к Clec12A на клетках, измеренное с помощью проточной цитометрии.

[0204] Связывание антител к Clec12A на клетках оценивали с помощью проточной цитометрии на клеточных линиях CHO-S со сверхэкспрессией Clec12A, меченных 100 нМ кальцеина-АМ, и родительской клеточной линии CHO-S. Каждое антитело исследовали на обеих клеточных линиях для подтверждения специфического связывания с мишенью на клетке.

[0205] Хроматограммы проточной цитометрии показаны на Фиг. 2. Результаты показали 2-3 логарифмических сдвига на Clec12A-положительных линиях по сравнению с

фоновым связыванием на соответствующей родительской клеточной линии.

[0206] В целом, результаты проточной цитометрии с серийными разведениями продемонстрировали насыщение связывания с клетками U937, эндогенно экспрессирующими Clec12A.

[0207] **Таблица 2. Краткое описание EC50 антител к Clec12A на клетках U937**

Название ADI	Аффинность связывания с клетками U937, EC ₅₀ (M)
A	6,21E-10
B	3,36E-09
C	3,35E-09
D	2,18E-10

[0208] Как показано в Таблице 2, значения EC50, рассчитанные по кривым, показывают, что каждое из четырех антител связывается с клетками U937 с высокой аффинностью от 0,2 нМ (антитело D) до 3,3 нМ (антитело B). Более высокая аффинность, наблюдаемая на Clec12A-положительных клетках по сравнению с растворимым белком, позволяет предположить, что эти антитела A и антитела D связывают эпитоп, который может быть более естественно представлен на клетках, чем в слитом Clec12A-His.

Пример 3. Биннинг эпитопов путем перекрестной конкуренции

[0209] Анализ биннинга эпитопов путем перекрестной конкуренции проводили, чтобы определить, связывается ли какое-либо из антител к Clec12A с уникальным, неконкурирующим эпитопом из двух эталонных антител к Clec12A, Эталона 1 и Эталона 2.

[0210] Биннинг эпитопа/блокирование лигандов проводили с использованием сэндвич-анализа перекрестного блокирования. Контрольный анти-целевой IgG загружали на датчики АНQ, и незанятые Fc-связывающие сайты на датчике блокировали нерелевантным антителом IgG1 человека. Затем сенсоры подвергали воздействию 100 нМ целевого антигена, а затем второго антитела или лиганда к мишени.

[0211] Дополнительное связывание вторым антителом или лигандом после ассоциации антигена указывает на незанятый эпитоп (не конкурент), в то время как отсутствие связывания указывает на блокирование эпитопа (конкурент или блокирование лиганда).

[0212] Таблица 3: Краткое описание биннинга эпитопа

Исследованное моноклональное антитело	Захват моноклонального антитела	
	Эталонное антитело 1	Эталонное антитело 2
Название клона		
A	143%	103%
B	83%	17%
C	139%	32%
D	31%	68%
Эталонное антитело 1	17%	47%
Эталонное антитело 2	1%	1%

[0213] Метод анализа ИФА, использованный для исследований, включал методы, показанные на схеме, показанной на Фиг. 4. Вкратце, эталонное контрольное антитело к Clec12A иммобилизовали на планшетах для ИФА и планшеты блокировали BSA. Каждое из исследуемых антител предварительно инкубировали с растворимым биотинилированным белком Clec12A-His, затем смесь добавляли на планшеты. Связанный растворимый Clec12A обнаруживали с помощью HRP-конъюгированного стрептавидина. Те антитела, которые связывают неконкурирующий эпитоп эталонных антител, будут отражать сигнал связывания растворимого белка с эталонным антителом, тогда как антитела с тем же эпитопом блокируются эталонными антителами, что отражается сигналом отсутствия связывания или низким уровнем связывания.

[0214] Результаты продемонстрировали, что антитела B, C и D к Clec12A связывают эпитопы, которые конкурируют с эталонным антителом 1 и эталонным антителом 2 соответственно, а антитело A связывается с уникальным эпитопом.

Пример 4. Характеристика связывания Clec12A scFv к Clec12A

[0215] В этом примере оценивают неспецифическое связывание антител к Clec12A. Чтобы оценить способность антител к Clec12A связывать неспецифические мембранные белки, scFv, полученные из 4 основных антител, оценивали с помощью анализа с

поверхностным мембранным белком (SMP) (Фиг. 5А).

[0216] Использованный анализ SMP представлял собой анализ на основе ИФА с клеточными мембранами HEK-293 человека или насекомых SF9, нанесенными на планшет, для исследования неспецифического связывания с этими мембранами тестируемых антител. Были включены антитела с высоким и низким уровнем неспецифического связывания в качестве внутреннего контроля.

[0217] Использованный контроль с высоким неспецифическим связыванием, sc209, представлял собой антитело, которое в клинике имело нецелевую токсичность, тогда как контроль с низким неспецифическим связыванием, 5f9, не продемонстрировал нецелевую токсичность в клинике (Фиг. 5В).

[0218] В целом результаты показали низкое неспецифическое связывание антителами В, С и D к Clec12A (Фиг. 5В).

Пример 5. Панель анализа скрининга нецелевого связывания

[0219] Этот пример иллюстрирует специфичность scFv к Clec12A в анализе нецелевого связывания.

[0220] Вкратце, для проверки scFv к Clec12A на специфичность к Clec12A, а также к другим мембранным белкам, был проведен анализ нецелевого связывания. Два отобранных клонa scFv Clec12A были подвергнуты «анализу с сокращением» для скрининга связывания более чем 3000 рецепторов человека.

[0221] В анализе с сокращением чем выше связывание, тем выше вероятность реального взаимодействия. Как правило, совпадения с пометкой «V. слабые» вряд ли будут реальными взаимодействиями. Антитело D к Clec12A не показало каких-либо неспецифических взаимодействий с каким-либо рецептором, кроме Clec12A, или рецепторами, которые в этом анализе являются артефактами.

[0222] Анализ с сокращением использовали для скрининга клонов для анализов нецелевого связывания. Отобранные клоны scFv-Fc проходят более комплексное исследование в рамках дополнительных скрининговых и подтверждающих анализов.

Пример 6. Секвенирование клонов антитела к Clec12A.

[0223] Антитела к Clec12A секвенировали, аминокислотные последовательности варибельной области показаны в Таблице 5 (последовательности CDR тяжелой цепи),

Таблице 6 (последовательности вариабельной области тяжелой цепи), Таблице 7 (последовательности CDR легкой цепи) и Таблице 8 (последовательности вариабельной области легкой цепи).

[0224] Все 4 последовательности тяжелой цепи имеют уникальные CDR3, хотя все антитела В и С к Clec12A получены из одного и того же каркаса зародышевой линии, тогда как антитела А и D к Clec12A представляют собой уникальные каркасы. Все 4 последовательности легкой цепи имеют уникальные CDR3, хотя все антитела В и С получены из одного и того же каркаса зародышевой линии, тогда как антитела А и D представляют собой уникальные каркасы.

[0225] **Таблица 5. Последовательности CDR вариабельной области тяжелой цепи антитела к Clec12A**

Клон №	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
A	GG SISTYY	19	IYYSGST	20	AREDY YGSGSPFDY	21
B	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDKGY YFDY	26
C	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGSR YFDY	30
D	GG SISSTYY	33	THYRGST	34	ARELTGE VFDY	35
E	GG SISTYY	19	IYFSGST	38	AREDY YGSGSPFDY	21
F	GG SISTDY	41	IYFSGST	38	AREDY YGSGSPFDY	21
G	GFTFSSYG	73	ISYDGSDK	25	ARDGQFYFDY	43
H	GFTFSNYG	45	ISYDGSDK	25	ARDSGRYFFDY	46

I	GFTFSKYG	50	IWYDGSIK	51	ARGSLWFGEFYFDY	52
---	----------	----	----------	----	----------------	----

[0226] Таблица 6. Последовательности тяжелой цепи антитела к Clec12A

Клон №	Зародышевая линия	Последовательности тяжелой цепи	SEQ ID NO:
A	IGHV4-59	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWS WIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTKYNPSLKSRVTIS VDTSKNLFLSLKSSVTAADTAVYYCAREDDYSGS SPFDYWGQGLTVTVSS	1
B	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDDKYYVDSVKG RFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDK GYFFDYWGQGLTVTVSS	3
C	IGHV3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDDKYSADSVKG RFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD GSRYFFDYWGQGLTVTVSS	5
D	IGHV4-39	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYW GWIRQPPRKGLEWIGSTHYRGSTYYNPSLKSRVT ISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGE VFDYWGQGLTVTVSS	7
E		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYW SWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYPNPSLKSRVTI SVAASKSQFSLKSSVTAADTAVYYCAREDDYSG SGSPFDYWGQGLTVTVSS	9
F		QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTDYW SWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGSTKYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCAREDDYSG SGSPFDYWGQGLTVTVSS	11
G		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM MHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDDKYYADSVK GRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARD GQFYFFDYWGQGLTVTVSS	13
H		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDDKSYKDSVK GRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSGRYFFDYWGQGLTVTVSS	15
I		QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYG MHWVRQAPGKGLEWVAFIWYDGSIKNYADSVK	17

	GRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GSLWFGFEFYFDYWGQGLVTVSS	
--	--	--

[0227] Таблица 7. Последовательности CDR легкой цепи антитела к Clec12A

Клон №	CDR1	CDR2	CDR3
A	QGIRYD (SEQ ID NO: 68)	AAS (SEQ ID NO: 69)	LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 70)
B	QSVGNRY (SEQ ID NO: 27)	GAS (SEQ ID NO: 28)	QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29)
C	QSVHSKY (SEQ ID NO: 71)	GAS (SEQ ID NO: 28)	QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32)
D	QSISSY (SEQ ID NO: 72)	AAS (SEQ ID NO: 23)	QSYSTPFT (SEQ ID NO: 37)
E	QGIRND (SEQ ID NO: 39)	AAS (SEQ ID NO: 23)	LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40)
F	QDIRND (SEQ ID NO: 42)	AAS (SEQ ID NO: 23)	LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24)
6	QSVTSRY (SEQ ID NO: 44)	GAS (SEQ ID NO: 28)	QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29)
H	QSVSSRS (SEQ ID NO: 47)	GPS (SEQ ID NO: 48)	HQDYNLPLT (SEQ ID NO: 49)
I	QGISSA (SEQ ID NO: 53)	DAS (SEQ ID NO: 54)	QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55)

[0228] Таблица 8. Последовательности легкой цепи антитела к Clec12A

Клон №	Последовательности легкой цепи

A	IQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ <i>GIRY</i> DLGWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYC <i>LQDYNFPRT</i> FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 2)
B	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ <i>SVGNRY</i> LSWYQQK PGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYC <i>QQDYNLPLT</i> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 4)
C	EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ <i>SVH</i> SKYLSWYQQKP GQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FAVYYC <i>QQDYNLPIT</i> FGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 6)
D	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ <i>SIS</i> SYLNWYQQKPG KAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYC <i>QQSYSTPF</i> TFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8)
E	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ <i>GIRND</i> LGWFQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPED SATYYC <i>LQDYNYPRT</i> FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10)
F	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQ <i>DIRND</i> LGWFQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYC <i>LQDYNFPRT</i> FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12)
G	EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQ <i>SVTSRY</i> LSWYQQKP GQAPRLLMYGASTRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYC <i>QQDYNLPLT</i> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 14)
H	EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ <i>SVSSR</i> SLSWYQHQP GQAPRLLIYGPSTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FAVYYC <i>HQDYNLPLT</i> FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 16)
I	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRTSQ <i>GISSA</i> LAWYQQKPG KTPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYC <i>QQFNYPRT</i> FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 18)

Пример 7. Экспрессия белка Clec12A.

[0229] Этот пример демонстрирует экспрессию белка Clec12A.

[0230] Фрагмент ДНК, кодирующий ВКД Clec12A человека (H65-A265), был слит с N-концевой 6-х гистидиновой меткой (SEQ ID NO: 79), а затем клонирован в вектор pcDNA3.4. Плазмиду экспрессии временно трансфицировали в клетки Epx1293F с использованием реагента 293fection, а экспрессированный белок очищали из культуры с

использованием Ni-колонки с последующим анализом с помощью SEC.

[0231] Таблица 9. Белок Clec12A-His

Clec12A (H65-A265-ДТ-ЕОм-NIgKss-6His)

METDTLLLWVLLLWVPGSTGHHHHHHVTLKIEMKKMNKLQNISEELQRNISLQLM
SNMNISNKIRNLSTTLQTIATKLCRELYSKEQENKCKPCPRRWIWHKDCYFLSDDVQ
TWQESKMACAAQNASLLKINNKNALEFIKSQRSYDYWLGLSPEEDSTRGMRVDNII
NSSAWVIRNAPDLNMYCGYINRLYVQYYHCTYKCRMICEKMANPVQLGSTYFREA
(SEQ ID NO: 74)

[0232] Результаты анализа SMP и оценки нецелевого связывания показали, что клон D антитела к Clec12A представляет собой высокоаффинное высокоспецифичное антитело. Антитело демонстрирует высокую аффинность к Clec12A-положительным клеткам, в то время как аффинность растворимого Clec12A несколько ниже, вероятно, из-за ненативных конформаций Clec12A в растворимом слитом белке. Кроме того, данные биннинга эпитопа показали, что клон D антитела конкурирует с эпитопом, на который нацелены антитела эталон 1, а также эталон 2.

Другие варианты осуществления

[0233] Хотя в данном документе описано несколько вариантов осуществления настоящего изобретения, настоящее описание и примеры могут быть изменены для предоставления других способов и композиций данного изобретения. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения в дополнение к конкретным вариантам осуществления, которые были представлены в качестве примера. Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело к Сlec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(c) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSRFYFDY
WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKLEWLGYYIF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDYYSYSGSPFD
YWGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGGQTKVEIK
(SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYF
SGSTKYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFD
YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQKPKGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDDKYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFD
YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGA
STRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSDDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSDGRYF
FDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHHPGQAPRLLIYGPS
T RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGQGTKVEIK

(SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFG
EFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 18).

2. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTVISVDTSKNLFLSLKSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR

ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(с) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи иммуноглобулина (V_L), содержащую
аминокислотную последовательность
EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYL SWYQQKPGQAPSLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (V_H) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYW
GQGLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 8);

(е) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H), содержащую
аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYW SWIRQPPGKGLEWLGYYIFSG
STNYPNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYW
GQGLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYF
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQF
YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGA
STRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDG
RYFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKGKPGQAPRLLIYGPST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (V_H), содержащую

аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSL
WFGEFYFDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (V_L) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 18).

3. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или 2, содержащие:

(a) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO: 20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDKGYYFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNNRY (SEQ ID NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGSRYFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHISKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO:36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO:41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO:38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GTFFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID

NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGIFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55).

4. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что антитело к Clec12A, или его фрагмент, выбраны из группы, состоящей из антитела IgA, антитела IgG, антитела IgE, антитела IgM, би- или мультиспецифического антитела, Fab-фрагмента, Fab'-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, Fd'-фрагмента, Fd-фрагмента, изолированных CDR или их наборов; одноцепочечного варибельного фрагмента (scFv), слитого полипептид-Fc, однодоменного антитела, антитела верблюдовых; маскированного антитела, малого модульного иммунофармацевтического средства («SMIPs™»), одноцепочечного антитела, tandemного диатела, VHH, антикалина, нанотела, минитела, ViTE, белка с анкириновыми повторами, DARPIN, авимера, DART, ТКР-подобного антитела, аднектина, аффилина, транс-тела; аффитела, TrimerX, микропротеина, финомера, центирина и KALBITOR.
5. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что антитело к Clec12A или его фрагмент

представляют собой моноклональное антитело или одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv).

6. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что антитело к Clec12A представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.
7. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что антигенсвязывающий фрагмент анти-Clec12A представляет собой одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv).
8. Антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, по п. 7, отличающееся тем, что scFv содержит лидерную последовательность, варибельную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и варибельную последовательность легкой цепи.
9. Антитело к Clec12A, или антигенсвязывающий фрагмент по п. 8, отличающиеся тем, что scFv содержит последовательность, по меньшей мере на около 80% идентичную:

(a) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI
YYSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSDDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLS
CRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC

RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

10. Антитело к Clec12A, или его антителосвязывающий фрагмент, по п. 9, отличающиеся тем, что scFv содержит последовательность:

(a) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI
YYSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFLSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVITIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSDDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLS
CRASQSVHNSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
DYWGQGTLVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

11. Антитело к Clec12A по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что антитело к Clec12A, или его фрагмент, связываются с Clec12A с константой диссоциации (K_D) менее около 10^{-8} М, менее около 10^{-9} М, менее около 10^{-10} М, менее около 10^{-11} М, менее около 10^{-12} М или менее около 10^{-13} М.
12. Антитело к Clec12A по п. 11, отличающиеся тем, что K_D составляет около 0,1 пМ или ниже.
13. Антитело к Clec12A по п. 11, отличающиеся тем, что K_D составляет от около 0,05 пМ до около 0,5 пМ.

14. Антитело к Clec12A по п. 11, отличающиеся тем, что K_D составляет от около 0,1 пМ до около 5,0 пМ.
15. Антитело к Clec12A по п. 14, отличающиеся тем, что K_D составляет от около 0,3 пМ до около 3,5 пМ.
16. Антитело к Clec12A по любому из предыдущих пунктов, отличающиеся тем, что EC50 составляет от около 1 до около 100 нМ.
17. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту антитела к Clec12A или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из предыдущих пунктов.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что рак выбран из лейкоза, лимфомы и миеломы.
19. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтически приемлемый носитель, при этом антитело к Clec12a, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(а) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKS RVTISVDTSKNL FSLKLSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(с) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSL LIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTHY
RGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDYW
GQGLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 8);

(е) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFD
YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80%
идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWFQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80%
идентична

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIF
SGSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFD
YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80%
идентична

AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDIRNDLGWFQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80%
идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSCKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFD
YWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQKPGQAPRLLMYGA

STRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGS DKS YKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYF
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKGPGQAPRLLIYGPST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на около 80% идентична

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFG
EFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

которая по меньшей мере на около 80% идентична

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGKVEIK
(SEQ ID NO: 18).

20. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, и фармацевтически приемлемый носитель, по п. 19, отличающаяся тем, что антитело к Clec12a, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую

аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKS RVTVISVDTSKNLFSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(c) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность, на 80 % идентичную
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDKYSADSVKGRFNISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDY
WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
ofQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTH
YRGSTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDY

WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 8);

(e) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYYIFSGSTKYNPSLKSRLTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISYDGSDDKYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGA
STRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO:14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGS DKS YKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SGRYF
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKPGQAPRLLIYGPST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFG
EFYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 18).

21. Фармацевтическая композиция по п. 19 или 20, отличающаяся тем, что антитело к Clec12a, или его антигенсвязывающий фрагмент, дополнительно содержит:

(a) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO: 20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность

AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO:23), и LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDKGYFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNRY (SEQ ID NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGSRYFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHSKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO:36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO:41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO:38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGEFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNNYPRT (SEQ ID NO: 55).

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-21, отличающаяся тем, что антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, выбрано из группы, состоящей из антитела IgA, антитела IgG, антитела IgE, антитела IgM, би- или мультиспецифического антитела, Fab-фрагмента, Fab'-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента, Fd'-фрагмента, Fd-фрагмента, изолированных CDR или их наборов; одноцепочечного вариабельного фрагмента (scFv), слитого полипептид-Fc, однодоменного антитела, антитела верблюдовых; маскированного антитела, малого модульного иммунофармацевтического средства («SMIPs™»), одноцепочечного антитела, тандемного диатела, VHH, антикалина, нанотела, минитела, BiTE, белка с анкириновыми повторами, DARPIN, авимера, DART, ТКР-подобного антитела, аднектина, аффилина, транс-тела; аффитела, TrimerX, микропротеина, финомера, центрина и KALBITOR.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-22, отличающаяся тем, что антитело против Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что антитело против Clec12A или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело или одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).
24. Фармацевтическая композиция по п. 23, отличающаяся тем, что антитело к Clec12A представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 19-24, отличающаяся тем, что антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv).
26. Фармацевтическая композиция по п. 25, отличающаяся тем, что scFv содержит лидерную последовательность, вариабельную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и вариабельную последовательность легкой цепи.
27. Фармацевтическая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что scFv содержит последовательность, по меньшей мере на около 80% идентичную:

(a) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI

YYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFLSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSDDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLS
CRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGQTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

28. Фармацевтическая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что scFv содержит последовательность:

(a) QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI
YYSGSTKYNPSLKSRVTISVDTSKNLFLSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV

AVISYDGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLS
CRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

29. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 90% идентичную любой из аминокислотных последовательностей по пп. 1-28.

30. Вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты по п. 29.

31. Клетка, содержащая вектор по п. 30.

32. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела к Clec12A, или его антигенсвязывающего фрагмента, при этом антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(a) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKS RVTVISVDTSKNLFSLKLVSSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDYW
GQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

переменную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 2);

(b) переменную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(с) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, на 80 % идентичную
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVH SKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
ofQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTH
YRGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность
DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 8);

(е) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIFSG
STNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSPFDYW
GQGLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYFSGS
TKYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREDDYGGSGSPFDYW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASSLQ
SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ
ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVISY
DGSDDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFDY
WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGASTR
PTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO:14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSDDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYF
FDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

EIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHHPGQAPRLLIYGPSTRAT

GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIW
YDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFGF
FYFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRISQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGGKVEIK (SEQ ID NO: 18).

33. Способ лечения рака по п. 32, отличающийся тем, что антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(a) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGS
TKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCAREDYYGSGSPFDYW
GQGLVTVSS (SEQ ID NO: 1), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

IQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGGKVEIK (SEQ ID NO: 2);

(b) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY
DGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKGYFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 3), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTR

ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK
(SEQ ID NO: 4);

(с) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
ofQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIS
YDGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR YFD
YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 5), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
EIFMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTR
ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 6); или

(d) вариабельную область тяжелой цепи (VH) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
ofQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIGSTH
YRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVFDY
WGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 7), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID
NO: 8);

(е) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую
аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWLGYYIF
SGSTNYNPSLKSRLTISVAASKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFD
YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 9), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDSATYYCLQDYNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 10);

(f) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTDYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYF
SGSTKYNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDY YGSGSPFD
YWGGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 11), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDLGWFQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNFPRTFGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 12);

(g) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGEGLEWVTVI
SYDGSDDKYYADSVKGRFTISRDNKSTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDGQFYFD
YWGGGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность,

EIVMTQSPATLSLSPGESATLSCRASQSVTSRYLSWYQQKPGQAPRLLMYGA
STRPTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 14);

(h) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую аминокислотную последовательность

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
ISYDGSDDKSYKDSVKGRFTIARDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGRYF
FDYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 15), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность

EIIIMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSRSLSWYQHKGPGQAPRLLIYGPST
RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCHQDYNLPLTFGGGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 16); или

(i) вариабельную область тяжелой цепи иммуноглобулина (VH), содержащую

аминокислотную последовательность

QVKLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI
WYDGSIKNYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLWFG
EFYFDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 17), и

вариабельную область легкой цепи (VL) иммуноглобулина, содержащую
аминокислотную последовательность,

AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQGISSALAWYQQKPGKTPKLLIYDASSL
ESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 18).

34. Способ лечения рака по п. 32 или 33, отличающийся тем, что антитело к Clec12A,
или его антигенсвязывающий фрагмент, содержит:

(а) определяющую комплементарность область тяжелой цепи (HCDR) 1,
содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19),
HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYYSGST (SEQ ID NO:
20), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность
AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO: 21); и

определяющую комплементарность область легкой цепи (LCDR) 1, содержащую
аминокислотную последовательность QGIRYD (SEQ ID NO: 22), LCDR2,
содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO:23), и LCDR3,
содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(b) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG
(SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность
ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), и HCDR3, содержащую аминокислотную
последовательность ARDKGYFDY (SEQ ID NO: 26); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVGNRY (SEQ ID
NO: 27), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID
NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT
(SEQ ID NO: 29);

(c) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG
(SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность
ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25), HCDR3, содержащую аминокислотную
последовательность ARDGSRYFDY (SEQ ID NO: 30); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVHISKY (SEQ ID NO: 31), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO: 28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPIT (SEQ ID NO: 32); или

(d) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISSTYY (SEQ ID NO: 33), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность THYRGST (SEQ ID NO: 34), HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARELTGEVFDY (SEQ ID NO: 35); и LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSISSY (SEQ ID NO:36), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QSYSTPFT (SEQ ID NO: 37);

(e) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTYY (SEQ ID NO: 19), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO: 38) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGIRND (SEQ ID NO: 39), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNYPRT (SEQ ID NO: 40);

(f) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GGSISTDY (SEQ ID NO:41), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IYFSGST (SEQ ID NO:38), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность AREDYYGSGSPFDY (SEQ ID NO:21); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QDIRND (SEQ ID NO: 42), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность AAS (SEQ ID NO: 23), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность LQDYNFPRT (SEQ ID NO: 24);

(g) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSSYG (SEQ ID NO: 73), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO:25), и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDGQFYFDY (SEQ ID NO: 43); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVTSRY (SEQ ID

NO:44), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GAS (SEQ ID NO:28), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQDYNLPLT (SEQ ID NO:29);

(h) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSNYG (SEQ ID NO: 45), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность ISYDGSDK (SEQ ID NO: 25) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARDSGRYFFDY (SEQ ID NO:46); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QSVSSRS (SEQ ID NO: 47), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность GPS (SEQ ID NO: 48), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность HQDYNLPLT (SEQ ID NO:49); или

(i) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность GFTFSKYG (SEQ ID NO: 50), HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность IWYDGSIK (SEQ ID NO: 51) и HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность ARGSLWFGIFYFDY (SEQ ID NO: 52); и

LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность QGISSA (SEQ ID NO: 53), LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность DAS (SEQ ID NO: 54), LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность QQFNYPRT (SEQ ID NO: 55).

35. Способ лечения рака по любому из пп. 32-34, отличающийся тем, что антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой моноклональное антитело или одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).
36. Способ лечения рака по любому из пп. 32-35, отличающийся тем, что антитело к Clec12A представляет собой антитело, содержащее константную область IgG.
37. Способ лечения рака по любому из пп. 32-36, отличающийся тем, что антитело к Clec12A, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой одноцепочечный переменный фрагмент (scFv).
38. Способ лечения рака по п. 37, отличающийся тем, что scFv содержит лидерную последовательность, переменную последовательность тяжелой цепи, GS-линкер и переменную последовательность легкой цепи.
39. Способ лечения рака по п. 38, отличающийся тем, что scFv содержит последовательность, по меньшей мере на около 80% идентичную:

(a) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI
YYSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFAVYYCQDYNLPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 57);

(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGSDDKYSADSVKGRFNISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLSPGERATLS
CRASQSVHNSKYLSWYQQKPGQAPSLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEV
DYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

40. Способ лечения рака по п. 39, отличающийся тем, что scFv содержит последовательность:

(a) QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI
YYSGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDDYYGSGSP
FDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSAIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQGIRYDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCLQDYNFPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56);

(b) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AIVISYDGSDDKYYVDSVKGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCARDKG
YYFDYWGQGTLLTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT
LSCRASQSVGNRYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTI

SSLQPEDFAVYYCQQDYNLPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 57);

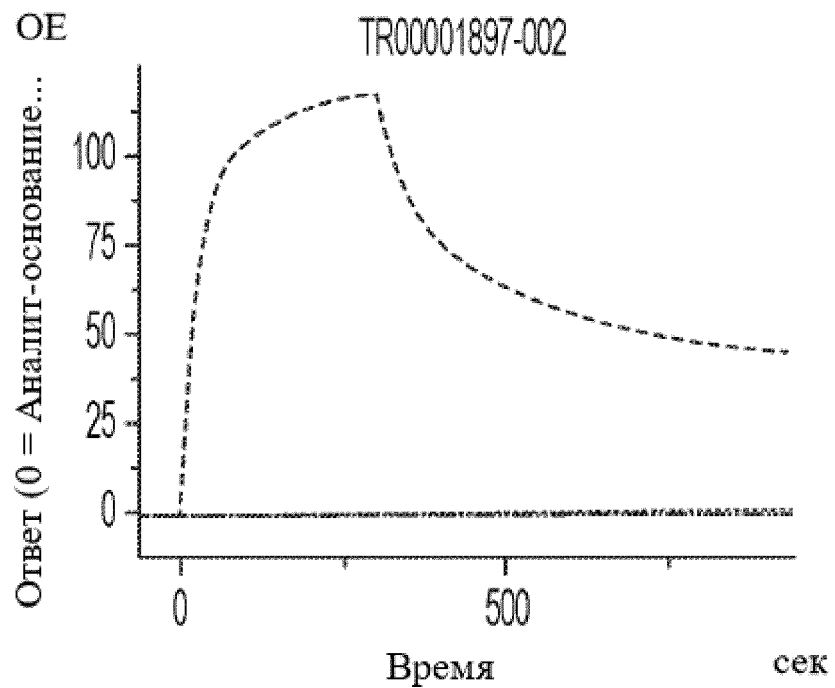
(c) QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV
AVISYDGS DKYSADSVKGRFNISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGSR
YFDYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSEIFMTQSPATLSLPGERATLS
CRASQSVHSKYLSWYQQKPGQAPSLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 58); или

(d) QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSTYYWGWIRQPPRKGLEWIG
STHYRGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKVSSVTAADTAVYYCARELTGEVF
DYWGQGLTVTVSSASTGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 59).

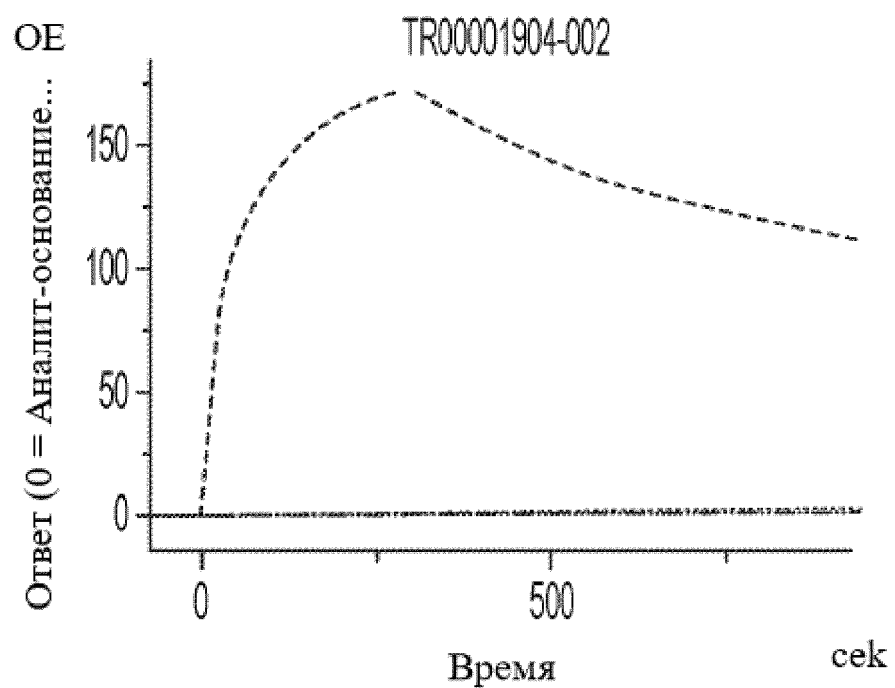
41. Способ лечения рака по любому из пп. 32-40, отличающийся тем, что рак выбран из лейкоза, лимфомы и миеломы.
42. Способ лечения рака по любому из пп. 32-41, отличающийся тем, что лечение включает введение одного или нескольких дополнительных агентов.
43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что один или несколько дополнительных агентов выбраны из антитела, химиотерапевтического средства и лучевой терапии.

Следы связывания Сlec12A-His с помощью Вiasore

Антитело А

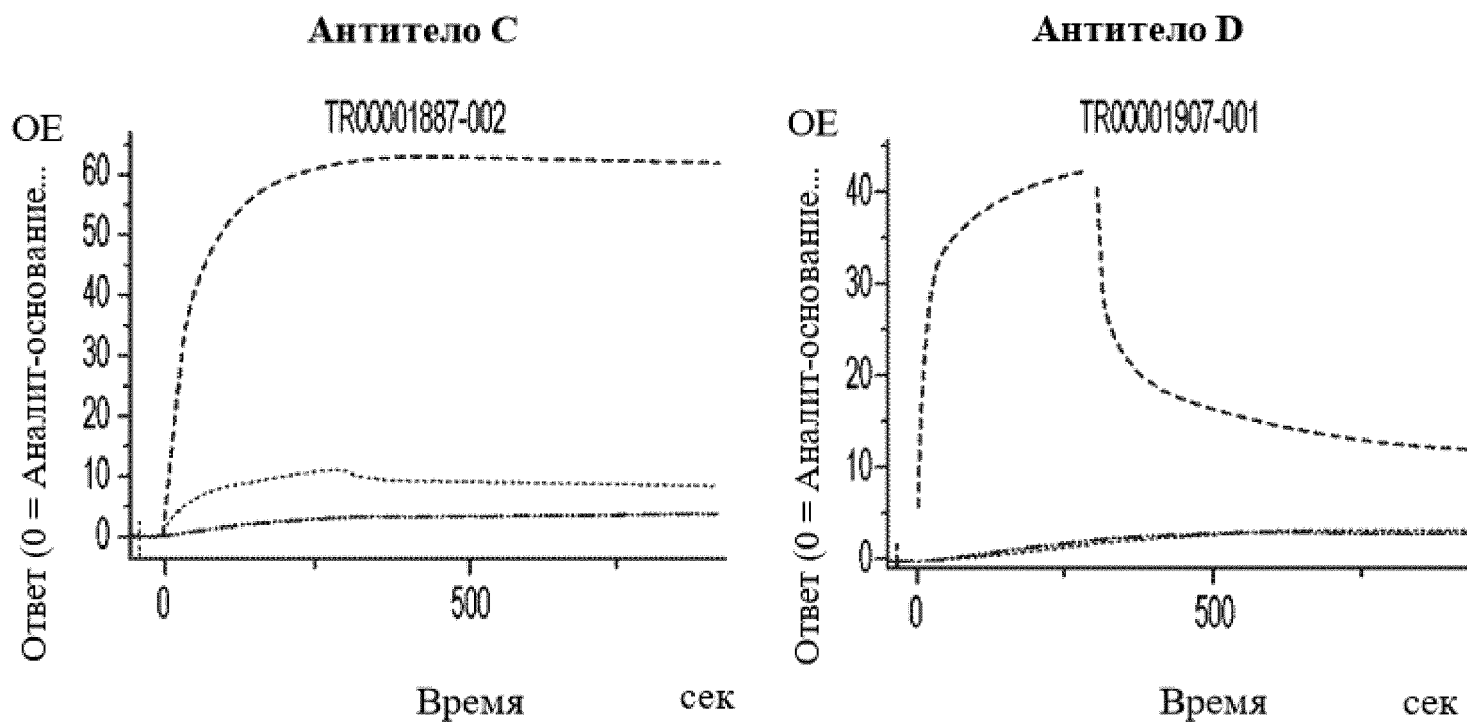


Антитело В



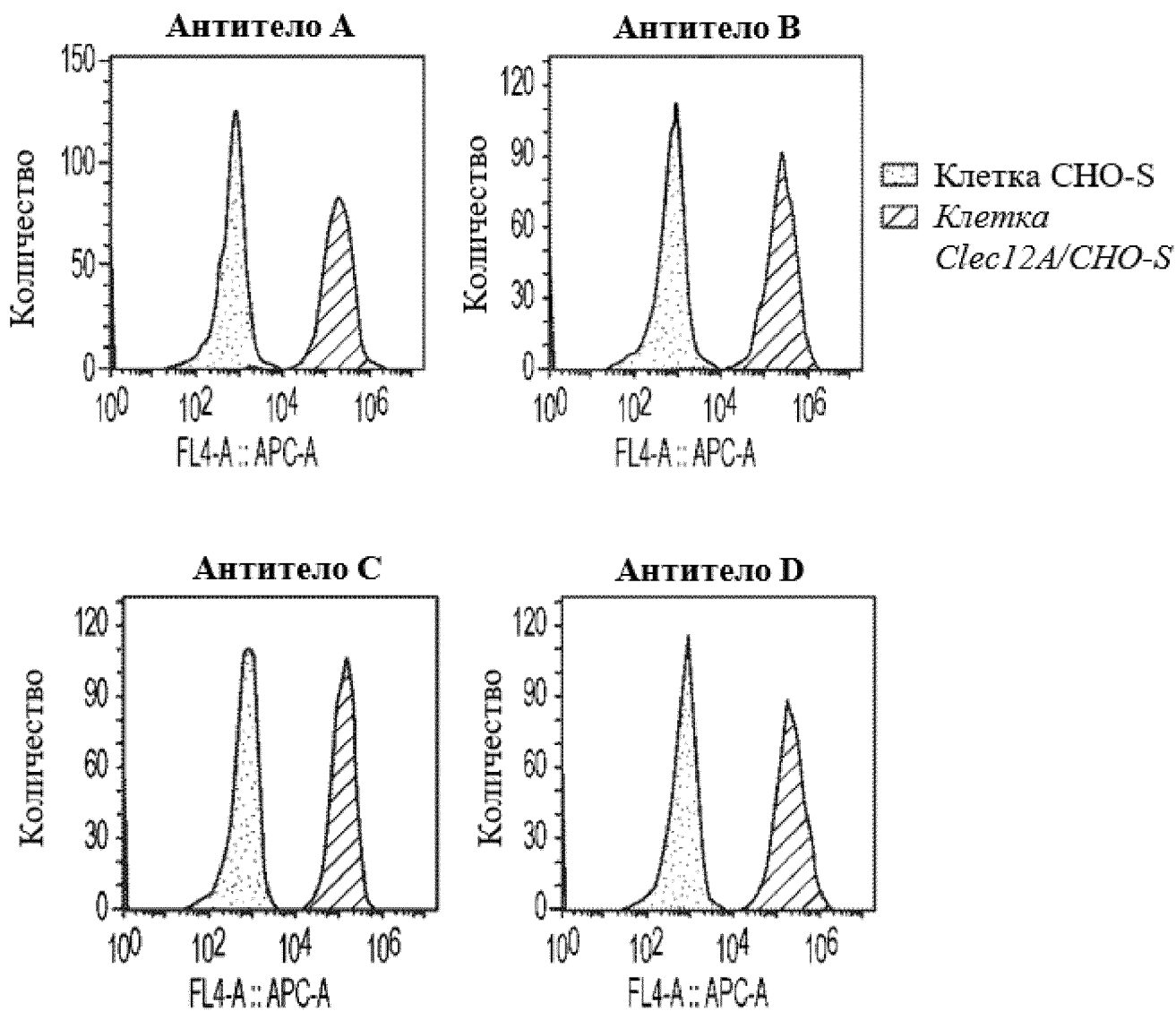
ФИГ. 1-1

Следы связывания Slec12A-His с помощью Biacore



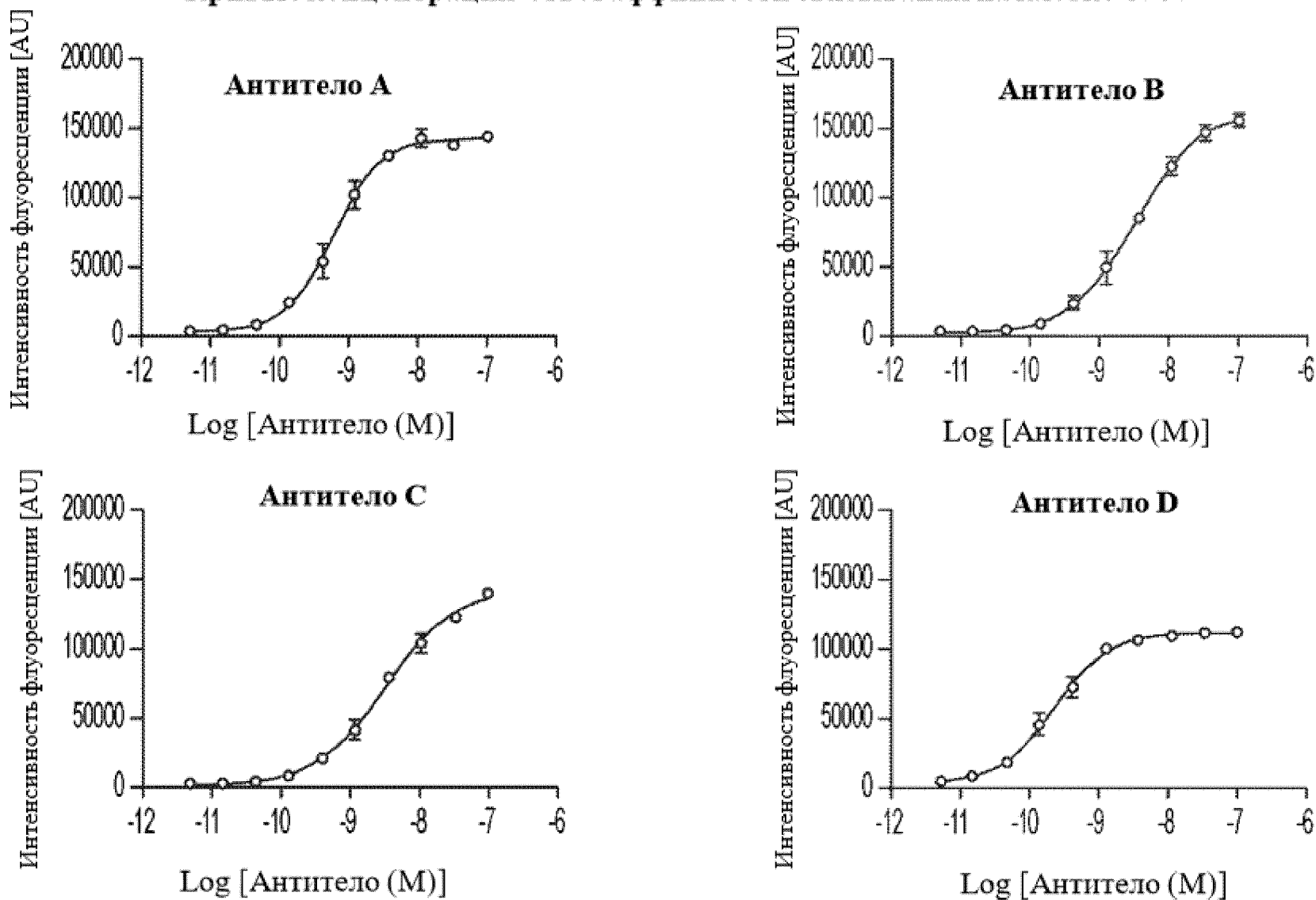
ФИГ. 1-2

**Гистограмма проточной цитометрии на клеточных линиях
дикого типа и со сверхэкспрессией CLEC12A**

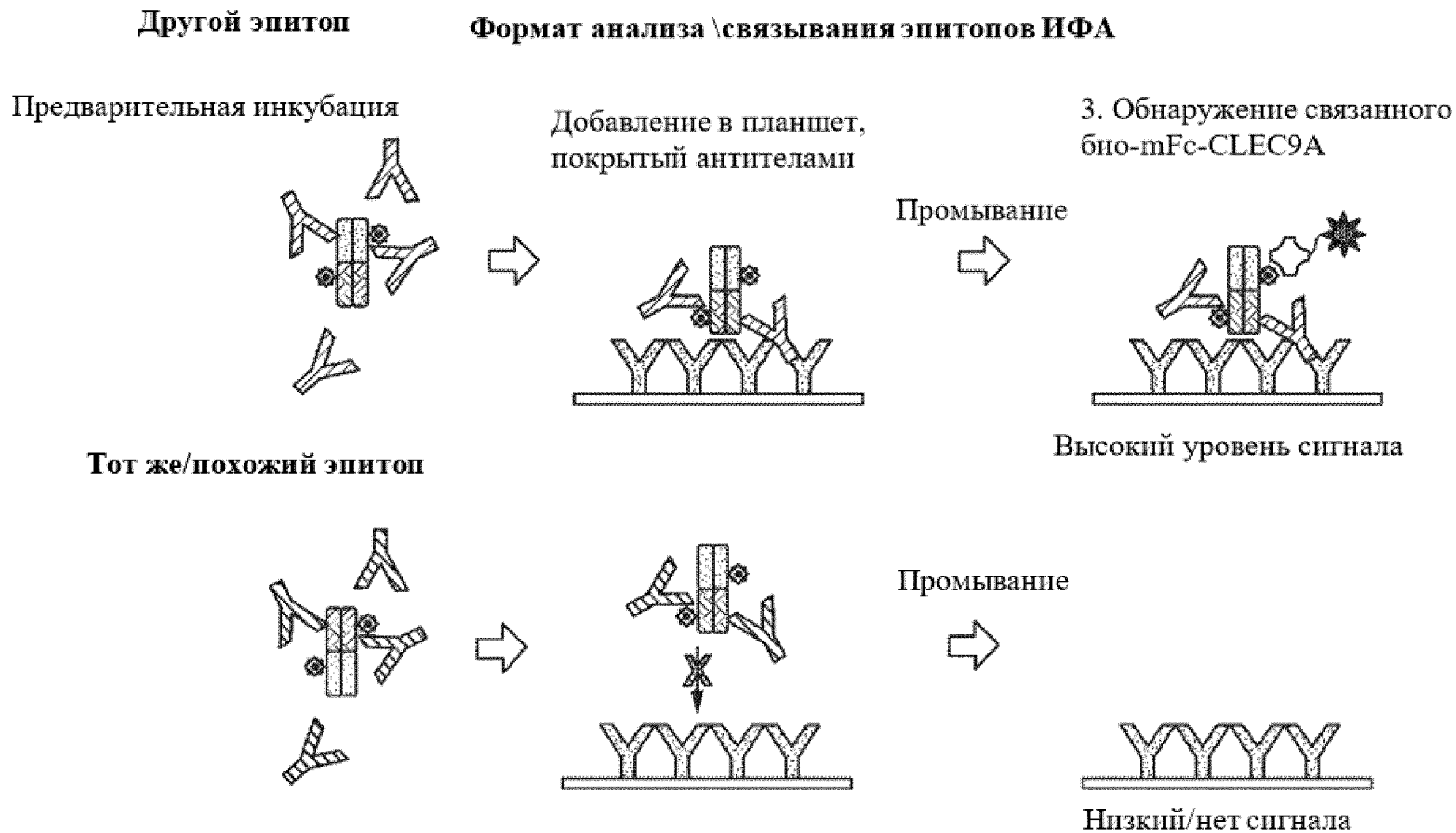


ФИГ. 2

Кривые концентрация-ответ аффинности связывания на клетке U937

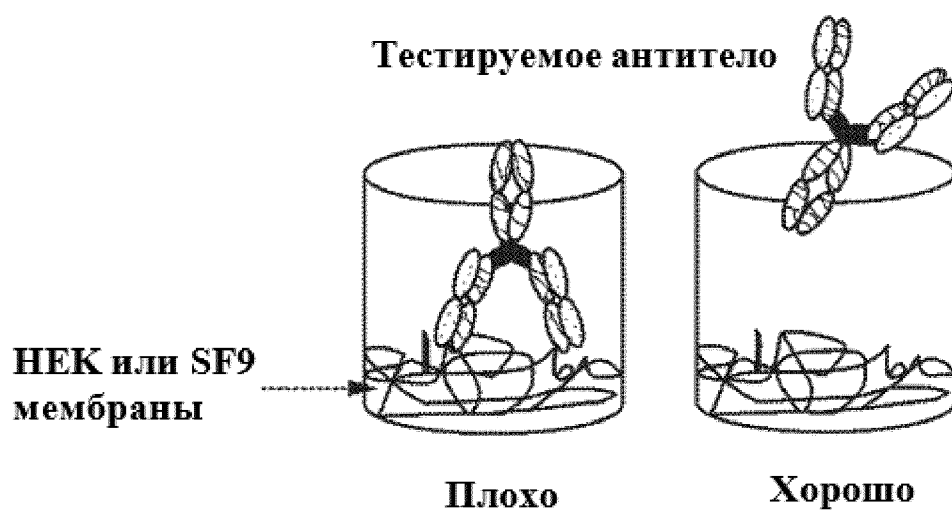


ФИГ. 3

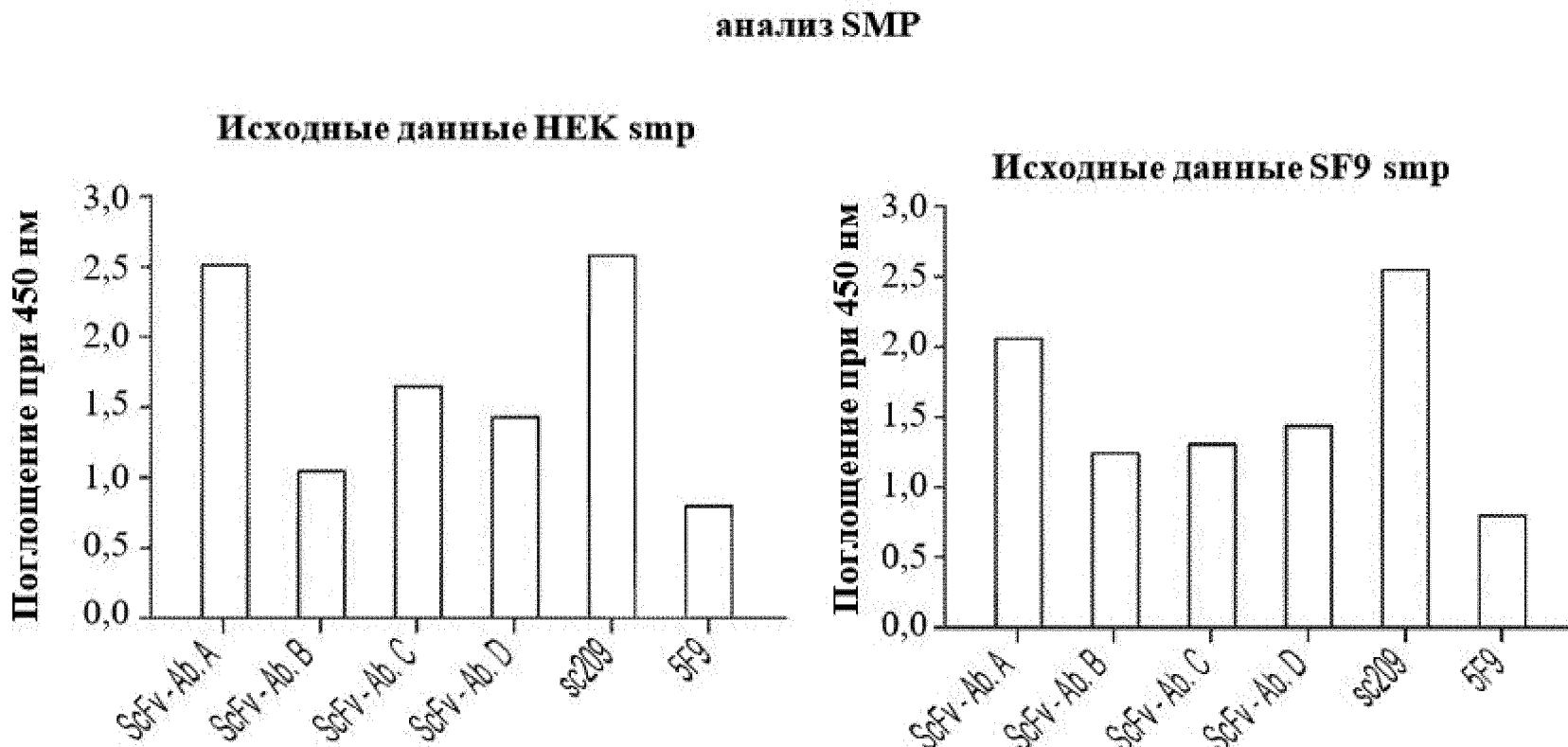


ФИГ. 4

анализ SMP



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В