

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393032** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.01.12

(51) Int. Cl. *C07K 16/28* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.26

(54) **АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ HLA-G**

(31) **62/737,666**

(32) **2018.09.27**

(33) **US**

(62) **202190609; 2019.09.26**

(71) Заявитель:
ТИЗОНА ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(72) Изобретатель:

**Бирс Кортни, Корбин Джон, Ходжес
Дуг, Моэста Ахим, Сорос Ванесса,
Видбум Пол Фредрик, Варфилд
Джозеф Роберт (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые избирательно связываются с HLA-G, и композиции, содержащие указанные антитела. Также предложены способы применения указанных антител, такие как способы терапии и диагностики.

202393032
A1

202393032

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ HLA-G, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРОТИВ HLA-G

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №62/737666, поданной 27 сентября 2018 г., которая полностью включена посредством ссылки в настоящий документ.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Согласно настоящему изобретению предложены антитела, обладающие специфичностью связывания в отношении HLA-G, и композиции, содержащие указанные антитела, в том числе фармацевтические композиции, диагностические композиции и наборы. Также предложены способы применения антител против HLA-G в терапевтических и диагностических целях.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Антиген тканевой совместимости класса I G, HLA-G, также известный как лейкоцитарный антиген G человека (HLA-G), представляет собой белок, который у человека кодирует ген *HLA-G*. HLA-G принадлежит к неклассическим паралограм тяжелых цепей HLA класса I. HLA-G представляет собой гетеродимер, состоящий из тяжелой цепи и легкой цепи (бета-2-микроглобулин). Существуют мембраносвязанные и растворимые формы HLA-G.

[0004] HLA-G в норме экспрессируется в трансплацентарном барьере и других иммунологически привилегированных сайтах. HLA-G может играть роль в иммунотолерантности при беременности, поскольку он экспрессируется в плаценте вневорсинчатыми трофобластными клетками, в то время как классические гены MHC класса I (HLA-A и HLA-B) не экспрессируются. Так как впервые HLA-G был идентифицирован в образцах плаценты, во многих исследованиях оценивалась его роль при расстройствах беременности, таких как преэклампсия и привычное невынашивание беременности. См. источник: Michita, Rafael Tomoyae et al., *Human Immunology*. 2016, 77 (10): 892–897, который полностью со всеми чертежами включен посредством ссылки в настоящий документ.

[0005] HLA-G, как было показано, является иммуносупрессивным. Связывая рецепторы, экспрессируемые на различных миелоидных и лимфоидных клетках, HLA-G может прямо ингибировать функции NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. HLA-G также ингибирует

пролиферацию Т- и NK-клеток и цитолитическую активность. HLA-G подавляет фагоцитоз и индуцирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток.

[0006] HLA-G опосредует иммунную функцию по меньшей мере через три ITIM-содержащих ингибирующих рецептора, ILT2, ILT4 и KIR2DL4. На лимфоидных и миелоидных клетках, например, HLA-G опосредует функцию через ILT2. На миелоидных клетках HLA-G опосредует функцию через ILT4. На децидуальных NK-клетках HLA-G опосредует иммунную функцию через KIR2DL4 и ILT2.

[0007] HLA-G представляет собой целевую иммунную контрольную точку. HLA-G может прямо подавлять функцию иммунных клеток через связывание рецепторов и/или трогоцитоз и нарушение хемотаксиса. HLA-G может повышать инвазивный и метастатический потенциал опухолевых клеток. HLA-G способствует ускользанию опухолей от иммунологического надзора, усиливает метастазирование и прогрессирование злокачественных новообразований. При прогрессировании опухолей HLA-G оказывает другие эффекты, такие как ингибирование цитолиза иммунных клеток, индукция апоптоза иммунных клеток и/или получение регуляторных клеток за счет связывания рецепторов и/или трогоцитоза.

[0008] Стимулирующая регуляция экспрессии HLA-G происходит на разнообразных опухолях и ассоциирована с неудовлетворительным прогнозом и прогрессированием заболевания. Уровни HLA-G в сыворотке повышены при раке молочной железы, легкого, ободочной и прямой кишки (CRC), желудка, пищевода, нейробластоме, раке шейки матки и гематологическом раке. Также было обнаружено, что HLA-G коррелирует с клиническими показателями при заболеваниях на распространенных стадиях, такими как метастазирование опухолей, неудовлетворительный прогноз, ускользание от иммунологического надзора и инвазивность опухолей.

[0009] HLA-G представляет собой перспективную мишень при таких заболеваниях, как, например, рак.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые селективно связывают HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела связывают HLA-G человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела содержат по меньшей мере одну последовательность CDR, определяемую консенсусной

последовательностью, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела содержат одну или более из иллюстративных последовательностей CDR, V_H или V_L, приведенных в настоящем описании, или их вариантов. Согласно некоторым аспектам указанный вариант представляет собой вариант с одной или более консервативными заменами аминокислот.

[0011] Также предложены композиции и наборы, содержащие указанные антитела. Согласно некоторым вариантам реализации указанные композиции представляют собой фармацевтические композиции. Может применяться любая подходящая фармацевтическая композиция. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция представляет собой композицию для парентерального введения.

[0012] В настоящем документе также описаны способы применения антител против HLA-G согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой способ лечения. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой аналитический способ. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой способ очищения и/или количественного определения HLA-G.

[0013] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ представляет собой способ диагностики. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции экспрессируемого опухолью HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции растворимого HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ детекции включает детекцию или состоит из детекции экспрессии HLA-G на иммунных клетках.

[0014] Согласно некоторым вариантам реализации указанные антитела используют для лечения заболевания или состояния. Согласно некоторым аспектам указанное заболевание или состояние выбирают из рака, аутоиммунного заболевания и инфекции. Согласно некоторым аспектам предложено применение любых из антител или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, выбранного из рака, аутоиммунного заболевания и инфекции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0015] На **фиг. 1** приведена таблица со значениями avidности и мономерной аффинности антител против HLA-G в отношении рекомбинантного белка HLA-G.

[0016] На **фиг. 2А** и **фиг. 2В** приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител против HLA-G, которые связываются с HLA-G и могут быть разделены на три биохимические группы на основании способности к взаимному перекрестному блокированию при попарном тестировании на связывание.

[0017] На **фиг. 3** приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител, которые связывают и блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 и ILT4 на разных уровнях эффективности.

[0018] На **фиг. 4** приведена оценка связывания антител против HLA-G с экспрессируемым естественным образом HLA-G, обнаруживаемым на опухолевых клетках JEG-3.

[0019] На **фиг. 5А, фиг. 5В, фиг. 5С** и **фиг. 5D** представлены данные для Fab и антител против HLA-G, которые восстанавливают киллинговую активность NKL путем блокирования супрессии, опосредованной взаимодействием HLA-G с ILT2 или ILT4.

[0020] На **фиг. 6** представлена оценка обращения антителами против HLA-G опосредованной HLA-G супрессии первичных клеток человека. На **фиг. 6А** и **фиг. 6В** представлена оценка фагоцитоза в анализе с макрофагами человека. На **фиг. 6С** представлена оценка цитотоксической активности первичных NK-клеток человека. На **фиг. 6D** представлена оценка функции первичных CD8+ Т-клеток человека.

[0021] На **фиг. 7А** и **фиг. 7В** приведены результаты, соответствующие значениям для связывания антител против HLA-G с индивидуальными рекомбинантными антигенами класса Ia HLA, иммобилизованными на гранулах.

[0022] На **фиг. 8** представлена оценка связывания антител против HLA-G с панелью из лимфобластоидных В-клеток (В-LCL) 28 HLA-типизированных линий.

[0023] На **фиг. 9А** и **фиг. 9В** представлена оценка связывания антител против HLA-G с различными формами HLA-G после сайт-специфического мутагенеза.

[0024] На **фиг. 10** приведены данные, подтверждающие ингибирование роста опухоли антителом против HLA-G с эффекторной функцией Fc в модели на мышах с ксенотрансплантатами опухоли с использованием клеток 721.221, экспрессирующих HLA-G.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Определения

[0025] Если не указано иное, подразумевается, что все известные в соответствующей области техники термины, обозначения и другие научные термины в настоящем документе имеют значения, хорошо известные специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В некоторых случаях для терминов с общеизвестными значениями в настоящем документе приведены определения для ясности понимания и/или для удобства обращения; включение таких определений в настоящий документ не обязательно подразумевает отличия от обычных для данной области техники значений. Методики и процедуры, описываемые или упоминаемые в настоящем документе, в целом хорошо известны и часто используются с применением стандартных методов специалистами в данной области техники, как, например, широко используемые методы молекулярного клонирования, описанные в руководстве: Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. При необходимости, выполняют процедуры, включающие применение коммерчески доступных наборов и реагентов, как правило, в соответствии с предоставленными изготовителем протоколами и/или параметрами, если не указано иное.

[0026] В настоящем документе термины, приведенные в единственном числе, включают эквиваленты во множественном числе, если из контекста явным образом не следует иное.

[0027] Термин «приблизительно» обозначает заданное значение и охватывает заданное значение, а также диапазон меньших и больших относительно него значений. Согласно некоторым вариантам реализации термин «приблизительно» указывает на указанное значение $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$. Согласно некоторым вариантам реализации термин «приблизительно» указывает на указанное значение \pm стандартное отклонение от указанного значения.

[0028] Термин «их комбинации» включает все возможные комбинации элементов, к которым относится приведенный термин.

[0029] Термин «иммуноглобулин» относится к классу структурно родственных белков, как правило, содержащих две пары полипептидных цепей: одну пару легких (L) цепей и одну пару тяжелых (H) цепей. В «интактном иммуноглобулине» все четыре указанных цепи соединены между собой дисульфидными связями. Структура иммуноглобулинов была подробно описана. См., например, Paul, *Fundamental Immunology* 7th ed., Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Вкратце, каждая тяжелая цепь, как правило, содержит переменную область тяжелой цепи (V_H) и константную область тяжелой цепи (CH). Константная область тяжелой цепи, как правило, содержит три домена, C_{H1} , C_{H2} и C_{H3} . Каждая легкая цепь, как правило, содержит переменную область легкой цепи (V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи, как правило, содержит один домен, сокращенно CL.

[0030] Термин «антитело» описывает тип молекулы иммуноглобулина и в настоящем документе используется в самом широком смысле. Антитело, в частности, включает интактные антитела (например, интактные иммуноглобулины), а также фрагменты антител и антигенсвязывающие белки. Антитела содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий домен. Одним из примеров антигенсвязывающего домена является антигенсвязывающий домен, образованный димером V_H - V_L . «Антитело к HLA-G», «антитело против HLA-G», «HLA-G-Ab», «HLA-G-специфическое антитело», или «Ab против HLA-G» представляет собой антитело согласно описанию в настоящем документе, которое специфически связывается с антигеном HLA-G.

[0031] Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности («гипервариабельные области (HVR)»; также называемые «определяющими комплементарность областями» (CDR)), перемежаемые более консервативными областями. Указанные более консервативные области называют каркасными областями (FR). Каждая из областей V_H и V_L , как правило, содержит три CDR и четыре FR, расположенные в следующем порядке (от N-конца к C-концу): FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4. Указанные CDR вовлечены в связывание антигена и придают антителу специфичность в отношении антигена и аффинность связывания. См. источник: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, включенный в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[0032] Легкая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из двух типов, называемых каппа и лямбда, на основании последовательности константного домена.

[0033] Тяжелая цепь любого вида позвоночных животных может быть отнесена к одному из пяти отличных классов (или изотипов): IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Указанные классы также называют α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Классы IgG и IgA дополнительно разделены на подклассы на основании различий последовательности и функции. У человека экспрессируются следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2.

[0034] Границы последовательности аминокислот CDR могут быть определены специалистом в данной области техники с применением любых из ряда известных схем нумерации, в том числе описанных в источниках: Kabat et al., *выше* (схема нумерации «Kabat»); Al-Lazikani et al., 1997, *J. Mol. Biol.*, 273:927–948 (схема нумерации «Chothia»); MacCallum et al., 1996, *J. Mol. Biol.* 262:732–745 (схема нумерации «контактная»); Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 2003, 27:55–77 (схема нумерации «IMGT»); и Honegge and Plückthun, *J. Mol. Biol.*, 2001, 309:657–70 (схема нумерации «АНо»), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0035] В таблице 1 представлены положения, входящие в CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, идентифицированные по схемам Kabat и Chothia. Для CDR-H1 приведена нумерация остатков с применением обеих схем нумерации, Kabat и Chothia.

[0036] Если не указано иное, для идентификации конкретной CDR в настоящем документе используют схему нумерации Kabat/Chothia. В тех случаях, когда остатки, определяемые указанными двумя схемами нумерации, различаются, уточняется, какая использована схема нумерации, Kabat или Chothia.

Таблица 1. Остатки CDR в соответствии со схемами нумерации Kabat и Chothia.

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24–L34	L24–L34
L2	L50–L56	L50–L56
L3	L89–L97	L89–L97
H1 (Нумерация Kabat)	H31–H35B	H26–H32 или H34*
H1 (Нумерация Chothia)	H31–H35	H26–H32
H2	H50–H65	H52–H56
H3	H95–H102	H95–H102

* С-конец CDR-H1 при нумерации по системе нумерации Kabat варьирует, соответствуя остатку H32 или H34, в зависимости от длины CDR.

[0037] «Схему нумерации EU» обычно используют при описании остатков константной области тяжелой цепи антитела (например, согласно описанию Kabat с соавторами, см. *выше*). Если не указано иное, схему нумерации EU используют при описании остатков константных областей тяжелых цепей антител, описанных в настоящем документе.

[0038] «Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, такую как антигенсвязывающая или переменная область интактного антитела. Фрагменты антител включают, например, Fv-фрагменты, Fab-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fab'-фрагменты, scFv- (sFv)-фрагменты и scFv-Fc фрагменты.

[0039] «Fv»-фрагменты содержат связанный нековалентными связями димер, содержащий один переменный домен тяжелой цепи и один переменный домен легкой цепи.

[0040] «Fab»-фрагменты содержат, наряду с переменными доменами тяжелой и легкой цепи, константный домен легкой цепи и первый константный домен (C_{H1}) тяжелой цепи. Fab-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления полноразмерного антитела папаином.

[0041] «F(ab')₂»-фрагменты содержат два Fab'-фрагмента, соединенные возле шарнирной области дисульфидными связями. F(ab')₂-фрагменты могут быть получены, например, путем расщепления интактного антитела пепсином. F(ab')-фрагменты могут быть диссоциированы, например, путем обработки β-меркаптоэтанолом.

[0042] «Одноцепочечные Fv», или «sFv», или «scFv»-фрагменты антител содержат домен V_H и домен V_L в одной полипептидной цепи. V_H и V_L обычно соединены пептидным линкером. См. Plückthun A. (1994). *Antibodies from Escherichia coli.*, в издании: Rosenberg M. & Moore G.P. (Eds.), *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies* vol. 113 (pp. 269–315). Springer-Verlag, New York, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки. «scFv-Fc»-фрагменты содержат scFv, присоединенный к Fc-домену. Например, Fc-домен может быть присоединен к С-концу scFv. Fc-домен может следовать за V_H или V_L, в зависимости от ориентации переменных доменов в scFv (т.е. V_H-V_L или V_L-V_H). Может быть использован любой подходящий Fc-домен, известный в данной области техники или описанный в настоящем документе.

[0043] Термин «моноклональное антитело» относится к антителу из популяции по существу гомогенных антител. Популяция по существу гомогенных антител содержит антитела, которые по существу аналогичны и связывают один и тот же эпитоп (эпитопы), за исключением вариантов, которые могут в норме возникать при получении моноклонального антитела. Такие варианты обычно присутствуют в незначительных количествах. Моноклональное антитело, как правило, получают способом, который включает отбор единственного антитела из множества антител. Например, способ отбора может представлять собой отбор уникального клона из множества клонов, такого как пул гибридных клонов, фаговых клонов, дрожжевых клонов, бактериальных клонов или других клонов рекомбинантной ДНК. Выбранное антитело может быть дополнительно изменено, например, для улучшения аффинности в отношении мишени («аффинное созревание»), для гуманизации антитела, для улучшения его продуцирования в культуре клеток и/или для снижения иммуногенности у субъекта.

[0044] Термин «химерное антитело» относится к антителу, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из конкретного источника или вида, а остальная часть тяжелой и/или легкой цепи происходит из другого источника или вида.

[0045] «Гуманизированные» формы не являющихся человеческими антител представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, происходящую из не являющегося человеческим антитела. Гуманизированное антитело обычно представляет собой иммуноглобулин человека (реципиентное антитело), в котором остатки из одной или более CDR заменены на остатки из одной или более CDR не являющегося человеческим антитела (донорного антитела). Указанное донорное антитело может представлять собой любое подходящее не являющееся человеческим антитело, например, антитело мыши, крысы, кролика, курицы или не являющегося человеком примата, с требуемыми специфичностью, аффинностью или биологическим эффектом. В некоторых случаях выбранные остатки каркасной области реципиентного антитела заменяют на соответствующие остатки каркасной области из донорного антитела. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, не обнаруживаемые ни в реципиентном антителе, ни в донорном антителе. Такие модификации могут быть реализованы для дополнительного усовершенствования функции антитела. Дополнительную информацию можно найти в источниках: Jones et al., *Nature*, 1986, 321:522–

525; Riechmann et al., *Nature*, 1988, 332:323–329; и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1992, 2:593–596, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[0046] «Антитело человека» представляет собой антитело, которое имеет последовательность аминокислот, соответствующую последовательности антитела, продуцируемого человеком или клеткой человека, или происходит из не являющегося человеком источника, задействующего репертуар антител человека или кодирующие последовательности антитела человека (например, из полученных от человека источников или разработанных *de novo*). Из антител человека конкретным образом исключены гуманизированные антитела.

[0047] «Выделенное антитело» представляет собой антитело, которое было отделено от и/или выделено из компонента его естественной среды. Компоненты естественной среды могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые материалы. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней последовательности аминокислот, например, с помощью секвенатора с вращающимся стаканом. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают до гомогенности посредством гель-электрофореза (например, ДСН-ПААГ) в редуцирующих или нередуцирующих условиях, с детекцией кумасси голубым или серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* внутри рекомбинантных клеток, поскольку по меньшей мере один компонент естественной среды антитела отсутствует. Согласно некоторым аспектам выделенное антитело получают с применением по меньшей мере одного этапа очищения.

[0048] Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело очищают по меньшей мере до 80%, 85%, 90%, 95% или 99% по массе. Согласно некоторым вариантам реализации выделенное антитело предложено в виде раствора, содержащего по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 98%, 99% и до 100% антитела по массе, а остальная масса представлена другими веществами, растворенными в растворителе.

[0049] «Аффинность» относится к силе общей суммы нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, антитела) и его партнером для связывания (например, антигеном). Если не указано иное, в настоящем документе «аффинность связывания» относится к истинной аффинности связывания, которая отражает

взаимодействие 1:1 между членами связывающейся пары (например, антитела и антигена). Аффинность молекулы X в отношении ее партнера Y обычно может быть выражена через константу диссоциации (K_D). Аффинность может быть измерена обычными способами, известными в данной области техники, в том числе описанными в настоящем документе. Аффинность может быть определена, например, с использованием технологии поверхностного плазмонного резонанса (SPR), например, с помощью инструмента Biacore[®], или с использованием технологии биослойной интерферометрии, с помощью инструмента Octet[®].

[0050] В контексте связывания антитела с целевой молекулой термины «специфическое связывание», «специфически связывается с», «специфический в отношении», «селективно связывает» и «селективный в отношении» применительно к конкретному антигену (например, полипептидной мишени) или эпитопу на конкретном антигене означает связывание, измеряемо отличающееся от неспецифического или неселективного взаимодействия. Специфическое связывание может быть измерено, например, путем определения связывания молекулы и сравнения со связыванием контрольной молекулы. Специфическое связывание может быть также определено с использованием конкуренции с контрольной молекулой, аналогичной мишени, например, с избытком немеченой мишени. В указанном случае на специфическое связывание указывает конкурентное ингибирование связывания меченой мишени с зондом избытком немеченой мишени.

[0051] Термин « k_d » (s^{-1}) в настоящем документе относится к константе скорости диссоциации конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{off} .

[0052] Термин « k_a » ($M^{-1} \times s^{-1}$) в настоящем документе относится к константе скорости связывания конкретного взаимодействия антитело-антиген. Указанное значение также называют значением k_{on} .

[0053] Термин « K_D » (M), в настоящем документе относится к константе равновесия диссоциации для конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_D = k_d/k_a$.

[0054] Термин « K_A » (M^{-1}), в настоящем документе относится к константе равновесия связывания для конкретного взаимодействия антитело-антиген. $K_A = k_a/k_d$.

[0055] Антитело «с созревшей аффинностью» представляет собой антитело с одним

или более изменениями в одной или более CDR или FR, которые приводят к улучшению аффинности антитела в отношении антигена по сравнению с исходным антителом, которое не содержит указанного изменения (или изменений). Согласно одному варианту реализации антитело с созревшей аффинностью имеет аффинность в отношении целевого антигена в наномолярном или пикомолярном диапазоне. Антитела с созревшей аффинностью могут быть получены с применением различных способов, известных в данной области техники. Например, Marks с соавторами (источник: Marks et al. *Bio/Technology*, 1992, 10:779–783, включен полностью посредством ссылки) описывают аффинное созревание путем перестановки доменов V_H и V_L. Случайный мутагенез CDR и/или каркасных остатков описан, например, в источниках: Barbas et al. (*Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91:3809–3813); Schier et al., *Gene*, 1995, 169:147–155; Yelton et al., *J. Immunol.*, 1995, 155:1994–2004; Jackson et al., *J. Immunol.*, 1995, 154:3310–33199; и Hawkins et al, *J. Mol. Biol.*, 1992, 226:889–896, каждый из которых включен полностью посредством ссылки.

[0056] В настоящем документе в контексте двух или более антител термин «конкурирует с» или «перекрестно конкурирует с» показывает, что указанные два или более антител конкурируют за связывание с антигеном (например, HLA-G). В одном примере анализа HLA-G наносят на планшет и оставляют для связывания первого антитела, после чего добавляют второе, меченое антитело. Если присутствие первого антитела снижает связывание второго антитела, это означает, что указанные антитела конкурируют. Термин «конкурирует с» также включает комбинации антител, в которых одно антитело снижает связывание другого антитела, однако при добавлении указанных антител в обратном порядке конкуренция не наблюдается. При этом согласно некоторым вариантам реализации указанные первое и второе антитела взаимно ингибируют связывание, независимо от порядка их добавления. Согласно некоторым вариантам реализации одно антитело снижает связывание другого антитела с его антигеном по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80% или по меньшей мере на 90%.

[0057] Термин «эпитоп» означает часть антигена, способную к специфическому связыванию с антителом. Эпитопы часто состоят из доступных на поверхности остатков аминокислот и/или сахарных боковых цепей и могут иметь специфические трехмерные структурные характеристики, а также специфические зарядные характеристики. Конформационные и неконформационные эпитопы отличаются тем, что связывание с первыми, но не со вторыми, утрачивается в присутствии денатурирующих растворителей.

Эпитоп может содержать остатки аминокислот, которые прямо вовлечены в связывание, и другие остатки аминокислот, которые прямо не вовлечены в связывание. Эпитоп, с которым связывается антитело, может быть определен с применением известных способов определения эпитопов, таких как, например, тестирование антитела на связывание с вариантами HLA-G с разными точечными мутациями.

[0058] Процент «идентичности» между последовательностью полипептида и референсной последовательностью определен как процент остатков аминокислот в указанной последовательности полипептида, идентичных остаткам аминокислот в референсной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пропусков, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности аминокислот может быть реализовано различными способами, известными в данной области техники, например, с использованием программного обеспечения, которое находится в открытом доступе, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW или CLUSTAL OMEGA. Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания на протяжении всей длины сравниваемых последовательностей.

[0059] «Консервативная замена» или «консервативная замена аминокислоты», относится к замене одной или более аминокислот на одну или более химически или функционально аналогичных аминокислот. Таблицы консервативных замен с перечислением аналогичных аминокислот хорошо известны в данной области техники. Последовательности полипептидов, содержащие такие замены, известны как «консервативно модифицированные варианты». Например, следующие группы аминокислот считаются консервативными заменами друг для друга.

<i>Кислотные остатки</i>	D и E
<i>Основные остатки</i>	K, R и H
<i>Гидрофильные незаряженные остатки</i>	S, T, N и Q
<i>Алифатические незаряженные остатки</i>	G, A, V, L и I
<i>Неполярные незаряженные остатки</i>	C, M и P
<i>Ароматические остатки</i>	F, Y и W

<i>Содержащие спиртовую группу остатки</i>	S и T
--------------------------------------------	-------

<i>Алифатические остатки</i>	I, L, V и M
<i>Циклоалкенил-ассоциированные остатки</i>	F, H, W и Y
<i>Гидрофобные остатки</i>	A, C, F, G, H, I, L, M, V, W и Y
<i>Отрицательно заряженные остатки</i>	D и E
<i>Полярные остатки</i>	C, D, E, H, K, N, Q, R, S и T
<i>Положительно заряженные остатки</i>	H, K и R
<i>Остатки малого размера</i>	A, C, D, G, N, P, S, T и V
<i>Остатки очень малого размера</i>	A, G и S
<i>Остатки, вовлеченные в формирование витка</i>	A, C, D, E, G, H, K, N, Q, R, S, P и T
<i>Гибкие остатки</i>	Q, T, K, S, G, P, D, E и R

<i>Группа 1</i>	A, S и T
<i>Группа 2</i>	D и E
<i>Группа 3</i>	N и Q
<i>Группа 4</i>	R и K
<i>Группа 5</i>	I, L и M
<i>Группа 6</i>	F, Y и W

<i>Группа A</i>	A и G
<i>Группа B</i>	D и E
<i>Группа C</i>	N и Q
<i>Группа D</i>	R, K и H
<i>Группа E</i>	I, L, M, V
<i>Группа F</i>	F, Y и W
<i>Группа G</i>	S и T
<i>Группа H</i>	C и M

Дополнительные консервативные замены описаны, например, в источнике: Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Антитело, получаемое путем внесения одной или более консервативных замен остатков аминокислот в исходное антитело, называется «консервативно модифицированным вариантом».

[0060] Термин «аминокислота» относится к двадцати обычным встречающимся в природе аминокислотам. Встречающиеся в природе аминокислоты включают аланин (Ala; A), аргинин (Arg; R), аспарагин (Asn; N), аспарагиновую кислоту (Asp; D), цистеин (Cys; C); глутаминовую кислоту (Glu; E), глутамин (Gln; Q), глицин (Gly; G); гистидин (His; H), изолейцин (Ile; I), лейцин (Leu; L), лизин (Lys; K), метионин (Met; M), фенилаланин (Phe; F),

пролин (Pro; P), серин (Ser; S), треонин (Thr; T), триптофан (Trp; W), тирозин (Tyr; Y) и валин (Val; V).

[0061] «Лечить» или «лечение» в отношении любого заболевания или расстройства относится, согласно некоторым вариантам реализации, к облегчению заболевания или расстройства, имеющегося у субъекта. Согласно другому варианту реализации «лечить» или «лечение» включает облегчение по меньшей мере одного физического показателя, которое может быть неразличимым для указанного субъекта. Согласно еще одному варианту реализации «лечить» или «лечение» включает модуляцию заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация различного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического показателя), либо и первое, и второе. Согласно еще одному варианту реализации «лечить» или «лечение» включает задержку или предотвращение начала заболевания или расстройства.

[0062] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству антитела или композиции, которое при введении субъекту эффективно для лечения заболевания или расстройства.

[0063] В настоящем документе термин «субъект» означает субъекта – млекопитающее. Примеры субъектов включают, не ограничиваясь перечисленными, человека, обезьян, собак, кошек, мышей, крыс, коров, лошадей, верблюдов, птиц, коз и овец. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект представляет собой человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект страдает раком, аутоиммунным заболеванием или состоянием, и/или инфекцией, лечение которых может проводиться с применением антитела согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации указанный субъект представляет собой человека, предположительно страдающего раком, аутоиммунным заболеванием или состоянием, и/или острой инфекцией и хронической инфекцией.

2. Антитела

[0064] Согласно настоящему изобретению предложены антитела, которые селективно связывают HLA-G человека. Согласно некоторым аспектам указанное антитело селективно связывается с внеклеточным доменом HLA-G человека.

[0065] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит одну или более CDR конкретной длины в смысле числа остатков аминокислот. Согласно некоторым

вариантам реализации длина CDR-H1 по Chothia указанного антитела составляет 6, 7, 8 или 9 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H1 по Kabat указанного антитела составляет 4, 5, 6 или 7 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H2 по Chothia указанного антитела составляет 5, 6 или 7 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H2 по Kabat указанного антитела составляет 15, 16, 17 или 18 остатков. Согласно некоторым вариантам реализации длина CDR-H3 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 остатков.

[0066] Согласно некоторым аспектам длина CDR-L1 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 остатков. Согласно некоторым аспектам длина CDR-L2 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 6, 7 или 8 остатков. Согласно некоторым аспектам длина CDR-L3 по Kabat/Chothia указанного антитела составляет 8, 9, 10, 11 или 12 остатков.

[0067] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит легкую цепь. Согласно некоторым аспектам указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь каппа. Согласно некоторым аспектам указанная легкая цепь представляет собой легкую цепь лямбда.

[0068] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит тяжелую цепь. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgD. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgE. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgM. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG1. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG2. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG3. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgG4. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA1. Согласно некоторым аспектам указанная тяжелая цепь представляет собой цепь IgA2.

[0069] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой фрагмент антитела. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой Fv-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент

антитела представляет собой Fab-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой $F(ab')_2$ -фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой Fab'-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой scFv- (sFv)-фрагмент. Согласно некоторым аспектам указанный фрагмент антитела представляет собой scFv-Fc фрагмент.

[0070] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой моноклональное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой поликлональное антитело.

[0071] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой химерное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой гуманизированное антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой антитело человека.

[0072] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело представляет собой антитело с созревшей аффинностью. Согласно некоторым аспектам указанное антитело представляет собой антитело с созревшей аффинностью, происходящее из иллюстративной последовательности, приведенной в настоящем описании.

[0073] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ингибирующим ИТМ-рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT2. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с KIR2DL4. Согласно вариантам реализации указанное антитело связывает HLA-G, но не блокирует взаимодействие между HLA-G и ILT2, ILT4 и/или KIRDL4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело разрушает гетеродимер HLA-G и/или предотвращает димеризацию HLA-G.

[0074] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует иммуносупрессивную функцию. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитотоксических Т-лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное

антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию В-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию нейтрофилов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию дендритных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию моноцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток.

[0075] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело опосредует опосредованную HLA-G индукцию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток.

[0076] Предложенные согласно настоящему изобретению антитела могут подходить для лечения различных заболеваний и состояний, в том числе рака, аутоиммунных заболеваний и инфекций. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на опухолевых клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на иммунных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на миелоидных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на подгруппах Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует метастазирование. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует ангиогенез.

[0077] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело конкурирует или способно конкурировать за связывание с HLA-G человека с другим антителом. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит или включает антитело, которое способно конкурировать за связывание HLA-G человека с референсным антителом, отличающимся тем, что указанное референсное антитело связывается с эпитопом, содержащим положения 195, 197 и/или 198 из SEQ ID NO: 342, на полипептиде HLA-G человека. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело и референсное

антитело перекрестно конкурируют или способны перекрестно конкурировать за связывание HLA-G человека с другим антителом.

[0078] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело связывается с эпитопом, содержащим положение 195, 197 и/или 198 из SEQ ID NO: 342 на полипептиде HLA-G человека. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит непрерывный или прерывистый отрезок аминокислот, включающий остатки 195, 197 и/или 198 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342, или состоит из него. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит последовательность, идентичную или соответствующую остаткам 195, 197 и/или 198 последовательности, которая входит в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замен относительно последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2 или 3 замен относительно остатков последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанное антитело контактирует с любыми остатками, представленными на фиг. 9.

2.1. Последовательности CDR-H3

[0079] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 79. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 80. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую,

аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 101.

[0080] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит, состоит или состоит по существу из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.2. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR

[0081] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.1. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Kabat

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Kabat, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.1.1.CDR-H3 по Kabat

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H,

аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 25. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 29. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 34.

2.2.1.4.CDR-H3 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54–71. Согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым

аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.1.5.CDR-H3 по Kabat + CDR-H1 по Kabat

[0087] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18–34. Согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H1 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Kabat, и CDR-H1 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.1.6.CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat

[0088] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18–34, и последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54–71. Согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Kabat, и CDR-H2 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.1.7.CDR-H1 по Kabat + CDR-H2 по Kabat + CDR-H3 по Kabat

[0089] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 18–34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 54–71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым аспектам все последовательности, CDR-H1 по Kabat, CDR-H2 по Kabat и CDR-H3 по Kabat взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например,

SEQ ID NO: 33, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 69, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 97. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 34, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 70, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 98. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 18, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 54, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 99. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 31, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 71, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 100. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 24, последовательность CDR-H2 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 61, и последовательность CDR-H3 по Kabat, содержащую SEQ ID NO: 101.

2.2.1.8. Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Kabat

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании.

[0092] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat³, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H по Kabat³, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[0093] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных CDR-H2 по Kabat последовательностей, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных CDR-H2 по Kabat последовательностей, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[0094] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Kabat, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Kabat содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Kabat, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.2.2. Последовательности V_H, содержащие иллюстративные CDR по Chothia

[0095] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую одну или более последовательностей CDR-H по Chothia, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одного или более иллюстративных последовательностей CDR-H по Chothia, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.2.2.1.CDR-H3 по Chothia

[0096] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H, содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H,

содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 11. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 12. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 13. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 14.

2.2.2.4. CDR-H3 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38–50. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H3 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Chothia, и CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.2.5. CDR-H3 по Chothia + CDR-H1 по Chothia

[00100] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101, и последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1–14. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H3 по Chothia, и последовательность CDR-H1 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H3 по Chothia, и CDR-H1 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.2.6. CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia

[00101] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую,

состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1–14, и последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38–50. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H1 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Chothia, и CDR-H2 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

2.2.2.7. CDR-H1 по Chothia + CDR-H2 по Chothia + CDR-H3 по Chothia

[00102] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1–14, последовательность CDR-H2 по Chothia, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 38–50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 76–101. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-H1 по Chothia, и последовательность CDR-H2 по Chothia, и последовательность CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-H1 по Chothia, и CDR-H2 по Chothia, и CDR-H3 по Chothia взяты из одной иллюстративной последовательности V_H , выбранной из SEQ ID NO: 170–200.

[00103] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 76. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 39, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 77. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 2, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 40, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 78. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H ,

NO: 100. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 101.

2.2.2.8. Варианты последовательностей V_H , содержащих иллюстративные CDR по Chothia

[00104] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H , предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3, CDR-H2 и/или CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании.

[00105] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H3 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00106] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H2 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H2 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H2 по Chothia, приведенных в настоящем

описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00107] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H1 по Chothia, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H1 по Chothia содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-H1 по Chothia, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.3. Последовательности V_H

[00108] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 170–200. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 170. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 171. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 172. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 173. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 174. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 175. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 176. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 177. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H ,

содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 196. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 197. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 198. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 199. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 200.

2.3.1. Варианты последовательностей V_H

[00109] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_H , предложенные согласно настоящему изобретению содержат, состоят или состоят по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании.

[00110] Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,5% идентична любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00111] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее замен аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.4. Последовательности CDR-L3

[00112] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3 содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по

некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 166.

[00113] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.5. V_L Последовательности, содержащие иллюстративные CDR

[00114] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую одну или более последовательностей CDR-L, содержащих, состоящих или по существу состоящих из одной или более иллюстративных последовательностей CDR-L, приведенных в настоящем описании, и их вариантов.

2.5.1. CDR-L3

[00115] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L, содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу

[00118] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149–166, и последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128–145. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-L3, и последовательность CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-L3, и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

2.5.5. CDR-L3 + CDR-L1

[00119] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L3, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149–166, и последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105–124. Согласно некоторым аспектам и последовательность CDR-L3, и последовательность CDR-L1 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам и CDR-L3, и CDR-L1 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

2.5.6. CDR-L1 + CDR-L2

[00120] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105–124, и последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128–145. Согласно некоторым аспектам обе указанных последовательности CDR-L1 и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам обе указанных последовательности CDR-L1 и CDR-L2 взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

2.5.7. CDR-L1 + CDR-L2 + CDR-L3

[00121] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую, состоящую

или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 105–124, последовательность CDR-L2, содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 128–145, и последовательность CDR-L3 содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 149–166. Согласно некоторым аспектам все последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Например, согласно некоторым аспектам все указанные последовательности, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, взяты из одной иллюстративной последовательности V_L выбранной из SEQ ID NO: 204–228.

[00122] Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 149. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 106, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 129, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 150. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 128, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 108, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 130, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 109, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 131, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 152. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 107, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 153. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 110, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 132, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 151. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO:

последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 120, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 140, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 160. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 121, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 141, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 161. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 122, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 142, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 162. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

2.5.8. Варианты последовательностей V_L , содержащие иллюстративные CDR-L

[00123] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L , предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-L3, CDR-L2 и/или CDR-L1, приведенной в настоящем описании.

[00124] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по

существо из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00125] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L2, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-L2, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L2 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных CDR-L2 последовательностей, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00126] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L1, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L1 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L1, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.6. Последовательности V_L

[00127] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 204–228. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 204. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 205. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит

указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 224. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 225. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 226. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 227. Согласно некоторым аспектам указанное антителио содержит последовательность V_L , содержащую, состоящую или по существу состоящую из SEQ ID NO: 228.

2.6.1. Варианты последовательностей V_L

[00128] Согласно некоторым вариантам реализации последовательности V_L , предложенные согласно настоящему изобретению, содержат, состоят или состоят по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании.

[00129] Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичной любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00130] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее замен аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7. Пары

2.7.1. Пары CDR-H3 – CDR-L3

[00131] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио содержит последовательность CDR-H3, и последовательность CDR-L3. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 входит в состав V_H , а последовательность CDR-L3 входит в

собой SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 представляет собой SEQ ID NO: 166.

2.7.1.1. Варианты пар CDR-H3 - CDR-L3

[00159] Согласно некоторым вариантам реализации пары CDR-H3 – CDR-L3, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности CDR-H3 и/или CDR-L1, приведенных в настоящем описании.

[00160] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-H3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-H3 содержит, состоит или состоит по существу из любых из иллюстративных последовательностей CDR-H3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00161] Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит вариант, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности CDR-L3, приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, которая по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентична любым из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность CDR-L3 содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей CDR-L3, приведенных в настоящем описании, с 1, 2 или 3 заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7.2. Пары V_H - V_L

[00162] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность V_H и последовательность V_L.

[00163] Согласно некоторым аспектам последовательность V_H представляет собой

последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 14, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 49, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 98, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 163. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 1, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 38, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 99, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 105, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 143, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 164. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 11, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 50, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 100, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 123, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 144, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 165. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит последовательность V_H , содержащую последовательность CDR-H1 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 6, последовательность CDR-H2 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 44, и последовательность CDR-H3 по Chothia, содержащую SEQ ID NO: 101, и последовательность V_L , содержащую последовательность CDR-L1, содержащую SEQ ID NO: 124, последовательность CDR-L2, содержащую SEQ ID NO: 145, и последовательность CDR-L3 SEQ ID NO: 166.

2.7.3.1. Варианты пар $V_H - V_L$

[00197] Согласно некоторым вариантам реализации пары $V_H - V_L$, предложенные согласно настоящему изобретению, содержат вариант иллюстративной последовательности V_H и/или V_L , приведенной в настоящем описании.

[00198] Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_H , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_H содержит

последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,1% идентичной любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании.

[00199] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_H содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_H , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

[00200] Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из варианта иллюстративной последовательности V_L , приведенной в настоящем описании. Согласно некоторым аспектам последовательность V_L содержит последовательность, состоит или состоит по существу из последовательности, по меньшей мере на 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,05% идентичной любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании.

[00201] Согласно некоторым вариантам реализации последовательность V_L содержит, состоит или состоит по существу из любой из иллюстративных последовательностей V_L , приведенных в настоящем описании, с 20 или менее, 19 или менее, 18 или менее, 17 или менее, 16 или менее, 15 или менее, 14 или менее, 13 или менее, 12 или менее, 11 или менее, 10 или менее, 9 или менее, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее, 2 или менее, или 1 или менее заменами аминокислот. Согласно некоторым аспектам указанные замены аминокислот представляют собой консервативные замены аминокислот.

2.7.4. HC + LC

[00202] Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит или состоит из одной или более тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и одной или более легких цепей, состоящих из последовательности LC. Согласно некоторым аспектам указанное антитело содержит или состоит из двух идентичных тяжелых цепей, состоящих из последовательности HC, и двух идентичных легких цепей, состоящих из последовательности LC.

329. Согласно некоторым аспектам указанная последовательность HC представляет собой последовательность HC, состоящую из SEQ ID NO: 296, а указанная последовательность LC представляет собой последовательность LC, состоящую из последовательности SEQ ID NO: 330.

2.8. Консенсусные последовательности

[00268] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложены антитела против HLA-G, содержащие одну или более последовательностей, определяемых консенсусными последовательностями. Каждая консенсусная последовательность основана, по меньшей мере частично, на одном или более выравниваниях двух или более подходящих направленных против HLA-G последовательностей CDR, представленных в настоящем описании. На основании таких выравниваний специалисту в данной области техники будет понятно, что для применения в определенных положениях указанных CDR могут подходить разные остатки аминокислот. Соответственно, каждая консенсусная последовательность охватывает две или более подходящих направленных против HLA-G последовательностей CDR.

2.8.1. Консенсусные последовательности CDR-H3

[00269] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-Y₂-Y₃-R-A-V-P-F-Y₉-Y₁₀ (SEQ ID NO: 76–84), где Y₂ представляет собой I, P, Q, T или V; Y₃ представляет собой A, F, K или R; Y₉ представляет собой A, D, Q или V; Y₁₀ представляет собой D, R или Y.

[00270] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y₂ представляет собой I; Y₃ представляет собой A или R; Y₉ представляет собой F; и Y₁₀ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y₂ представляет собой V; Y₃ представляет собой R; Y₉ представляет собой A, D, Q или V; и Y₁₀ представляет собой D, R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y₃ представляет собой R; Y₂ представляет собой I, T или V; Y₉ представляет собой A, D или Q; и Y₁₀ представляет собой D, R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y₉ представляет собой D; Y₂ представляет собой I, P, Q или V; Y₃ представляет собой A, F, K или R; и Y₁₀ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y₁₀ представляет собой Y; Y₂ представляет собой I, P, R или V; Y₃ представляет собой A, F, K или R; и Y₉ представляет собой D. Согласно

некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_{10} представляет собой D; Y_2 представляет собой V; Y_3 представляет собой R; и Y_9 представляет собой A или V.

[00271] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой V; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой I; Y_3 представляет собой A; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой P; Y_3 представляет собой K; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой V; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой V; и Y_{10} представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой V; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой Q; и Y_{10} представляет собой R. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой T; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой V; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой A; и Y_{10} представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой I; Y_3 представляет собой R; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Y_2 представляет собой Q; Y_3 представляет собой F; Y_9 представляет собой D; и Y_{10} представляет собой Y.

[00272] Согласно некоторым вариантам реализации указанное анти тело содержит последовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-G- Φ_3 - Φ_4 - Φ_5 -Y-S-R-G-P- Φ_{11} -D-V (SEQ ID NO: 85–93), где Φ_3 представляет собой E, G, Q или T; Φ_4 представляет собой A, H, P, Q или V; Φ_5 представляет собой K или T; и Φ_{11} представляет собой F, L или M.

[00273] Согласно некоторым аспектам Φ_3 представляет собой G; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой A или Q; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой V. Согласно некоторым аспектам Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой H, P или V; Φ_5 представляет собой I, T или Y; и Φ_{11} представляет собой V. Согласно некоторым аспектам Φ_4 представляет собой H; в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой F, L или M. Согласно некоторым аспектам Φ_4 представляет собой V; в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой E, T или Q; Φ_5 представляет собой K или T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам Φ_5 представляет

собой T; в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой E, G, T или Q; Φ_4 представляет собой A, H, Q или V; и Φ_{11} представляет собой F, L или M. Согласно некоторым аспектам Φ_{11} представляет собой L; в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой E, G, T или Q; Φ_4 представляет собой A, H, P, Q или V; и Φ_5 представляет собой I, K или T.

[00274] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой H; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой M. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой H; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой P; Φ_5 представляет собой I; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой G; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой Q; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой G; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой A; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой H; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой H; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой T; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой V; Φ_5 представляет собой K; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой Q; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой V; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Φ_3 представляет собой E; в тех случаях, когда Φ_4 представляет собой V; Φ_5 представляет собой T; и Φ_{11} представляет собой L.

2.8.2. Консенсусные последовательности CDR-H2 по Chothia

[00275] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью Y- ϵ_2 -S- ϵ_4 -S (SEQ ID NO: 38 и 44–45), где ϵ_2 представляет собой H или Y и ϵ_4 представляет собой A или G.

[00276] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ε_2 представляет собой H; ε_4 представляет собой A или G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ε_4 представляет собой G, ε_2 представляет собой H или Y.

[00277] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ε_2 представляет собой Y; ε_4 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ε_2 представляет собой H; ε_4 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ε_2 представляет собой H; ε_4 представляет собой A.

[00278] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью $\alpha_1\text{-}\alpha_2\text{-S-G-S}$ (SEQ ID NO: 39, 41–42 и 49), где α_1 представляет собой A, H или S; и α_2 представляет собой S или Y.

[00279] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда α_1 , представляет собой S; α_2 представляет собой S или Y.

[00280] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда α_1 представляет собой S; α_2 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда α_1 представляет собой S; α_2 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда α_1 представляет собой H; α_2 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда α_1 представляет собой A; α_2 представляет собой Y.

[00281] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью $\beta_1\text{-}\beta_2\text{-S-G-}\beta_5\text{-}\beta_6$ (SEQ ID NO: 56–60), где β_1 представляет собой A или S; β_2 представляет собой G или S; β_5 представляет собой I или S; и β_6 представляет собой T или V.

[00282] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S, β_2 представляет собой G или S; β_5 представляет собой I или S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_2 представляет собой S, β_1 представляет собой A или S; β_5 S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_5 представляет собой S, β_1 представляет собой A или S; β_2 представляет собой S; и β_6 представляет собой T или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_6 представляет собой T, β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой G или S; и β_5 представляет собой I или T.

[00283] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой A; β_2 представляет собой S; β_5 представляет собой S; и β_6 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой G; β_5 представляет собой I; и β_6 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_2 представляет собой S; β_5 представляет собой S; и β_6 представляет собой T.

2.8.3. Консенсусные последовательности CDR-H1 по Chothia

[00284] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-G-S-I-S-S- Ω_7 - Ω_8 - Ω_9 (SEQ ID NO: 1–4 и 13–14), где Ω_7 представляет собой S или A; Ω_8 представляет собой D, S или N; и Ω_9 представляет собой T, N, Y или отсутствует.

[00285] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D, N или S; и Ω_9 представляет собой T, Y или отсутствует.

[00286] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_8 представляет собой D; Ω_7 представляет собой S или A; и Ω_9 представляет собой N, T или Y.

[00287] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_9 представляет собой T; Ω_7 представляет собой S; и Ω_8 представляет собой D или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_9 представляет собой Y; Ω_7 представляет собой S; и Ω_8 представляет собой D или S.

[00288] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой S; и Ω_9 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой A; Ω_8 представляет собой D; и Ω_9 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой N; и Ω_9 отсутствует. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Ω_7 представляет собой S; Ω_8 представляет собой S; и Ω_9 представляет собой Y.

[00289] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью

G-Y-S-I-v₅-S-G- v₈ (SEQ ID NO: 6–9), где v₅ представляет собой S или L и v₈ представляет собой F, H или Y.

[00290] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда v₅ представляет собой S, v₈ представляет собой F, H или Y.

[00291] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда v₅ представляет собой S, v₈ представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда v₅ представляет собой S, v₈ представляет собой H. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда v₅ представляет собой S, v₈ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда v₅ представляет собой L, v₈ представляет собой Y.

[00292] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-F-T-F-κ₅-κ₆-κ₇ (SEQ ID NO: 10–12), где κ₅ представляет собой D или S; κ₆ представляет собой D, N или S; и κ₇ представляет собой S или Y.

[00293] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ₅ представляет собой S; κ₆ представляет собой D или S; и κ₇ представляет собой S или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ₇ представляет собой Y; κ₅ представляет собой D или S; и κ₆ представляет собой N или D.

[00294] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ₅ представляет собой D; κ₆ представляет собой N; и κ₇ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ₅ представляет собой S; κ₆ представляет собой D; и κ₇ представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда κ₅ представляет собой S; κ₆ представляет собой S; и κ₇ представляет собой S.

2.8.4. Консенсусные последовательности CDR-H2 по Kabat

[00295] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H2 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью β₁-I-β₃-β₄-β₅-β₆-β₇-T-β₉-Y-N-P-S-L-K-S (SEQ ID NO: 54–65 и 69–70), где β₁ представляет собой A, E, G или S; β₃ представляет собой A, H, S или Y; β₄ представляет собой H, S или Y; β₅ представляет собой N или S; β₆ представляет собой A или G; β₇ представляет собой A, L или S; и β₉ A, N, L, V или Y.

представляет собой S; и β_9 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой A; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой G; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой E; β_3 представляет собой Y; β_4 представляет собой H; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда β_1 представляет собой S; β_3 представляет собой S; β_4 представляет собой Y; β_5 представляет собой S; β_6 представляет собой G; и β_7 представляет собой S; и β_9 представляет собой Y.

2.8.5. Консенсусные последовательности CDR-H1 по Kabat

[00298] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-S- Δ_3 - Δ_4 -Y-W- Δ_7 (SEQ ID NO: 18–21, 23 и 34), где Δ_3 представляет собой D или S; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой A, G или S.

[00299] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой A, G или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_4 представляет собой T; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_7 представляет собой A, G или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_4 представляет собой Y; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_7 представляет собой G; Δ_3 представляет собой D или S; и Δ_4 представляет собой T или Y.

[00300] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой Y; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой D; Δ_4 представляет собой T; и Δ_7 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой T; и

Δ_7 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Δ_3 представляет собой S; Δ_4 представляет собой Y; и Δ_7 представляет собой G.

[00301] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-G- θ_3 -Y-W- θ_6 (SEQ ID NO: 24–29), где θ_3 представляет собой F, H или Y; и θ_6 представляет собой F, G, I, L или T.

[00302] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой I или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой F, G или L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_6 представляет собой T, θ_3 представляет собой F или H.

[00303] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой G. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой F. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой I. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой F, θ_6 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой Y, θ_6 представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда θ_3 представляет собой H, θ_6 представляет собой T.

2.8.6. Консенсусные последовательности CDR-L3

[00304] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q- π_2 - π_3 - π_4 -H-S-P-Y-T (SEQ ID NO: 149–153), где π_2 представляет собой Q или W; π_3 представляет собой A, T или V; и π_4 представляет собой I или V.

[00305] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A, T или V; и π_4 представляет собой I или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_3 представляет собой A; π_2 представляет собой Q или W; и π_4 представляет собой I или V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_4 представляет собой V; π_2 представляет собой Q или W; и π_3 представляет собой A, T или V.

[00306] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой W; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой V. Согласно

некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой V; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой T; и π_4 представляет собой V. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда π_2 представляет собой Q; π_3 представляет собой A; и π_4 представляет собой I.

[00307] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q- λ_3 -S- λ_5 -Y-P-P-T (SEQ ID NO: 154–158), где λ_3 представляет собой F, H или V; и λ_5 представляет собой I, L или S.

[00308] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H; λ_5 представляет собой I, L или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_5 представляет собой H; λ_3 представляет собой F, H или V.

[00309] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой L.

Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой F, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой V, λ_5 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда λ_3 представляет собой H, λ_5 представляет собой I.

[00310] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q- ω_3 - ω_4 - ω_5 - ω_6 -P-I-T (SEQ ID NO: 160–161 и 163–164), где ω_3 представляет собой A, L, V или Y; ω_4 представляет собой G, P, V или Y; ω_5 представляет собой S, L или F; и ω_6 представляет собой D, L, S или Y.

[00311] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_5 представляет собой S; ω_3 представляет собой V или Y; ω_4 представляет собой G или V; и ω_6 представляет собой D или S.

[00312] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой A; ω_4 представляет собой Y; ω_5 представляет собой L; и ω_6 представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой L; ω_4 представляет собой P;

ω_5 представляет собой F; и ω_6 представляет собой L. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой Y; ω_4 представляет собой V; ω_5 представляет собой S; и ω_6 представляет собой D. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ω_3 представляет собой V; ω_4 представляет собой G; ω_5 представляет собой S; и ω_6 представляет собой S.

2.8.7. Консенсусные последовательности CDR-L2

[00313] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L2, определяемую консенсусной последовательностью ψ_1 -A-S- ψ_4 -R-A- ψ_7 (SEQ ID NO: 128, 130, 132, 134–138, 143 и 145), где ψ_1 представляет собой D или G; ψ_4 представляет собой A, D, N, R, S, T или Y; и ψ_7 представляет собой A, N, S или T.

[00314] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой A, D, N, R, S, T или Y; и ψ_7 представляет собой A, N или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S или T; и ψ_7 представляет собой S или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой S; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой S или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой N; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой A или T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_4 представляет собой T; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_7 представляет собой T; ψ_1 представляет собой G или D; и ψ_4 представляет собой A, N, R, S, T или Y.

[00315] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой A; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой N; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой N; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой D; ψ_4 представляет собой S; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой D; и ψ_7 представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой Y; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет

собой G; ψ_4 представляет собой R; и ψ_7 представляет собой T. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ψ_1 представляет собой G; ψ_4 представляет собой T; и ψ_7 представляет собой T.

2.8.8. Консенсусные последовательности CDR-L1

[00316] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью ϕ_1 -A-S-Q- ϕ_5 -V-S- ϕ_9 - ϕ_{10} -L-A (SEQ ID NO: 105–112 и 117), где ϕ_1 представляет собой E, G, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; ϕ_9 представляет собой A, D, N, S или T; и ϕ_{10} представляет собой R или Y.

[00317] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой Q или S; ϕ_9 представляет собой A, S или T; и ϕ_{10} представляет собой S или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой G; ϕ_5 представляет собой Q или S; ϕ_9 представляет собой A или D; и ϕ_{10} представляет собой R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой A или S; ϕ_9 представляет собой N или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_5 представляет собой S; ϕ_1 представляет собой E, G, Q или R; ϕ_9 представляет собой A, D, S или T; и ϕ_{10} представляет собой R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_5 представляет собой A; ϕ_1 представляет собой K или Q; ϕ_9 представляет собой N или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_9 представляет собой S; ϕ_1 представляет собой E, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_9 представляет собой A; ϕ_1 представляет собой G или R; ϕ_5 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой R или Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_{10} представляет собой Y; ϕ_1 представляет собой E, G, K, Q или R; ϕ_5 представляет собой A или S; и ϕ_9 представляет собой A, D, N, S или T.

[00318] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой G; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой D; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой A; ϕ_9 представляет собой N; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет

собой G; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой A; и ϕ_{10} представляет собой P. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой T; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой Q; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой K; ϕ_5 представляет собой A; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой E; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой S; и ϕ_{10} представляет собой Y. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда ϕ_1 представляет собой R; ϕ_5 представляет собой S; ϕ_9 представляет собой A; и ϕ_{10} представляет собой Y.

[00319] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью R-A-S-Q-S- B_6 - B_7 -S- B_9 -L- B_{11} (SEQ ID NO: 119 и 123–124), где B_6 представляет собой I или V; B_7 представляет собой N или S; B_9 представляет собой N, W или Y; B_{11} представляет собой A или N.

[00320] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_6 представляет собой I, B_7 представляет собой N или S; B_9 представляет собой W или Y; и B_{11} представляет собой A или N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_7 представляет собой S, B_6 представляет собой I или V; B_9 представляет собой N или Y; и B_{11} представляет собой A или N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_{11} представляет собой A, B_6 представляет собой I или V; B_7 представляет собой N или S; и B_9 представляет собой N или W.

[00321] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_6 представляет собой I; B_7 представляет собой N; B_9 представляет собой W; и B_{11} представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_6 представляет собой I; B_7 представляет собой S; B_9 представляет собой Y; и B_{11} представляет собой N. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда B_6 представляет собой V; B_7 представляет собой S; B_9 представляет собой N; и B_{11} представляет собой A.

[00322] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью Γ_1 - Γ_2 -S-Q-S-

V-S-Г₈-Г₉-Y-L-A (SEQ ID NO: 113–116), где Г₁ представляет собой E или R; Г₂ представляет собой A или V; Г₈ представляет собой A, D или S; и Г₁₀ представляет собой A или S.

[00323] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой A или V; Г₈ A или S; и Г₉ представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₂ представляет собой A; Г₁ представляет собой E; Г₈ представляет собой A или S; и Г₉ представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₂ представляет собой V; Г₁ представляет собой E или R; Г₈ A или D; и Г₉ представляет собой A или S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₈ представляет собой A; Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой A или V; и Г₉ представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₉ представляет собой S; Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой A или V; и Г₈ представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₉ представляет собой A; Г₁, представляет собой E или R; Г₂ представляет собой A или V; и Г₈ D или S.

[00324] Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой A; Г₈ представляет собой A; и Г₉ представляет собой S. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой A; Г₈ представляет собой S; и Г₉ представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₁ представляет собой R; Г₂ представляет собой V; Г₈ представляет собой A; и Г₉ представляет собой A. Согласно некоторым аспектам в тех случаях, когда Г₁ представляет собой E; Г₂ представляет собой V; Г₈ представляет собой A; и Г₉ представляет собой S.

3. Зародышевая линия

[00325] Согласно некоторым вариантам реализации антитела, которое специфически связывает HLA-G, представляет собой антитело, содержащее переменную область, кодируемую конкретной зародышевой линией, геном или его вариантом. Иллюстративные антитела согласно настоящему изобретению содержат переменные области, кодируемые генами зародышевой линии переменных областей тяжелых цепей VH3-23, VH4-39, VH3-11 и VH4-0B, или их вариантами; и генами зародышевой линии переменных областей легких цепей VK1-33, VK3-20, VK1-12 и VK1-05, или их вариантами. Специалисту в данной области техники будет понятно, что последовательности CDR согласно настоящему изобретению могут также быть полезны в комбинации с переменными областями, кодируемыми другими генами зародышевой линии переменных областей, или их вариантами. В частности,

последовательности CDR согласно настоящему изобретению может быть полезны в комбинации с переменными областями, кодируемыми генами зародышевой линии переменных областей или их вариантами, структурно аналогичными генам зародышевой линии переменных областей, описанным выше. Например, согласно некоторым вариантам реализации последовательность CDR-H согласно настоящему изобретению может быть скомбинирована с переменной областью, кодируемой геном зародышевой линии переменной области, выбранной из семейств VH1 или VH3, или ее вариантом. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность CDR-L согласно настоящему изобретению может быть скомбинирована с переменной областью, кодируемой геном зародышевой линии переменной области, выбранной из семейств VL3, VK1, VK3 и VK4, или ее вариантом.

4. Аффинность

[00326] Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела к HLA-G, на которую указывает KD, составляет менее чем приблизительно 10^{-5} М, менее чем приблизительно 10^{-6} М, менее чем приблизительно 10^{-7} М, менее чем приблизительно 10^{-8} М, менее чем приблизительно 10^{-9} М, менее чем приблизительно 10^{-10} М, менее чем приблизительно 10^{-11} М или менее чем приблизительно 10^{-12} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} М до 10^{-11} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} М до 10^{-10} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} М до 10^{-9} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-7} М до 10^{-8} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-8} М до 10^{-11} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-8} М до 10^{-10} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-9} М до 10^{-11} М. Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела составляет от приблизительно 10^{-10} М до 10^{-11} М.

[00327] Согласно некоторым вариантам реализации аффинность указанного антитела к HLA-G человека составляет от приблизительно $1,00 \times 10^{-8}$ М до $9,43 \times 10^{-10}$ М. Согласно определенному варианту реализации аффинность указанного антитела к HLA-G человека составляет приблизительно $1,00 \times 10^{-8}$ М, приблизительно $1,08 \times 10^{-8}$ М, приблизительно

1,10×10⁻⁸ М, приблизительно 1,13×10⁻⁸ М, приблизительно 1,14×10⁻⁸ М, приблизительно 1,16×10⁻⁸ М, приблизительно 1,29×10⁻⁸ М, приблизительно 1,40×10⁻⁸ М, приблизительно 1,41×10⁻⁸ М, приблизительно 1,46×10⁻⁸ М, приблизительно 1,67×10⁻⁸ М, приблизительно 1,79×10⁻⁸ М, приблизительно 1,81×10⁻⁸ М, приблизительно 2,04×10⁻⁸ М, приблизительно 2,30×10⁻⁸ М, приблизительно 2,49×10⁻⁸ М, приблизительно 2,59×10⁻⁸ М, приблизительно 2,94×10⁻⁸ М, приблизительно 2,95×10⁻⁸ М, приблизительно 3,11×10⁻⁸ М, приблизительно 3,98×10⁻⁹ М, приблизительно 4,11×10⁻⁹ М, приблизительно 4,20×10⁻⁹ М, приблизительно 4,33×10⁻⁹ М, приблизительно 4,39×10⁻⁹ М, приблизительно 4,42×10⁻⁹ М, приблизительно 4,72×10⁻⁹ М, приблизительно 5,24×10⁻⁹ М, приблизительно 5,30×10⁻⁹ М, приблизительно 5,35×10⁻⁹ М, приблизительно 5,40×10⁻⁹ М, приблизительно 5,55×10⁻⁹ М, приблизительно 5,56×10⁻⁹ М, приблизительно 5,80×10⁻⁹ М, приблизительно 5,89×10⁻⁹ М, приблизительно 5,92×10⁻⁹ М, приблизительно 5,98×10⁻⁹ М, приблизительно 5,99×10⁻⁹ М, приблизительно 6,10×10⁻⁹ М, приблизительно 6,34×10⁻⁹ М, приблизительно 6,66×10⁻⁹ М, приблизительно 6,75×10⁻⁹ М, приблизительно 7,19×10⁻⁹ М, приблизительно 7,69×10⁻⁹ М, приблизительно 7,93×10⁻⁹ М, приблизительно 8,23×10⁻⁹ М, приблизительно 8,34×10⁻⁹ М, приблизительно 8,37×10⁻⁹ М, приблизительно 8,62×10⁻⁹ М, приблизительно 8,82×10⁻⁹ М, приблизительно 9,21×10⁻⁹ М, приблизительно 9,51×10⁻⁹ М, приблизительно 1,62×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,63×10⁻¹⁰ М, 1,64×10⁻¹⁰ приблизительно 1,65×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,66×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,71×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,72×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,86×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,78×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,97×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,98×10⁻¹⁰ М, приблизительно 1,99×10⁻¹⁰ М, приблизительно 2,29×10⁻¹⁰ М, приблизительно 3,24×10⁻¹⁰ М, приблизительно 6,47×10⁻¹⁰ М, приблизительно 6,96×10⁻¹⁰ М, приблизительно 7,84×10⁻¹⁰ М, приблизительно 9,41×10⁻¹⁰ М или приблизительно 9,43×10⁻¹⁰ М.

[00328] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио при связывании с HLA-G человека имеет k_{on} от приблизительно 1,41×10⁵ М⁻¹×с⁻¹ до приблизительно 1,07×10⁶ М⁻¹×с⁻¹. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антителио при связывании с HLA-G человека имеет k_{on} приблизительно 1,41×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 1,49×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 1,66×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 2,90×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 3,60×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 3,74×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 3,78×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,03×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,30×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,32×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,34×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,60×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,64×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,80×10⁵ М⁻¹×с⁻¹, приблизительно 4,84×10⁵ М⁻¹×с⁻¹,

$5,84 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $5,90 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $5,92 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $5,93 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,24 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,25 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,28 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,49 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,50 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,71 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,78 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,83 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,98 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $7,17 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $7,42 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,12 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,16 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,26 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,64 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,76 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $8,91 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $9,31 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $9,32 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $9,87 \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $1,82 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $4,38 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $4,59 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $4,99 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $5,73 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, приблизительно $6,03 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ или приблизительно $8,55 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$.

[00330] Согласно некоторым аспектам K_D , k_a и k_d определяют при 25°C . Согласно некоторым вариантам реализации K_D , k_a и k_d определяют с помощью поверхностного плазмонного резонанса. Согласно некоторым вариантам реализации указанный K_D , k_a и k_d определяют в соответствии со способами, описанными в примерах.

5. Ингибирование HLA-G

[00331] Согласно некоторым аспектам указанное антитело уменьшает аффинность HLA-G в отношении его лиганда (лигандов). Согласно некоторым аспектам указанное антитело нарушает связывание HLA-G с бета-2-микроглобулином и/или его когнатным пептидом. Согласно некоторым аспектам указанное антитело предотвращает димеризацию или олигомеризацию HLA-G.

[00332] Согласно некоторым аспектам указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на опухолевых клетках. Согласно некоторым аспектам указанное антитело ингибирует функцию HLA-G на иммунных клетках. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ингибирующим ИТ1М-рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT2. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с ILT4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело блокирует взаимодействие и/или связывание HLA-G с KIR2DL4.

[00333] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует иммуносупрессивную функцию. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию NK-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитотоксических Т-лимфоцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию В-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию нейтрофилов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию дендритных клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию макрофагов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию моноцитов. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует опосредованную HLA-G супрессию цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток.

[00334] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело опосредует опосредованную HLA-G индукцию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело предотвращает или ингибирует образование или экспансию регуляторных Т-клеток. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело ингибирует рост опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).

[00335] Согласно некоторым аспектам указанное уменьшение представляет собой уменьшение приблизительно на 10% или менее, уменьшение приблизительно на 20% или менее, уменьшение приблизительно на 30% или менее, уменьшение приблизительно на 40% или менее, уменьшение приблизительно на 50% или менее, уменьшение приблизительно на 60% или менее, уменьшение приблизительно на 70% или менее, уменьшение приблизительно на 80% или менее, уменьшение приблизительно на 90% или менее, или уменьшение приблизительно на 100%. Согласно некоторым аспектам указанное увеличение представляет собой увеличение приблизительно на 10% или более, увеличение приблизительно на 20% или более, увеличение приблизительно на 30% или более, увеличение приблизительно на 40% или более, приблизительно 50% или более, увеличение приблизительно на 60% или более,

увеличение приблизительно на 70% или более, увеличение приблизительно на или более 80%, увеличение приблизительно на 90% или более, или увеличение на 100%.

6. Анализ HLA-G

[00336] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело связывается с эпитопом HLA-G. Эпитоп часто состоит из непрерывного ряда аминокислот, например, без ограничения, 5–6 аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эпитоп содержит или состоит из непрерывного или прерывистого ряда аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации указанный непрерывный или прерывистый ряд аминокислот входит в состав домена HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный домен содержит или состоит из домена альфа-3.

[00337] Согласно некоторым аспектам HLA-G имеет последовательность, идентичную последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность аминокислот, входящую в состав последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность аминокислот, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: SEQ ID NO: 342.

[00338] Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит или состоит из непрерывного или прерывистого отрезка аминокислот, включающего остатки 195, 197 и/или 198 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит последовательность, идентичную или соответствующую остаткам 195, 197 и/или 198 последовательности, которая входит в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп имеет последовательность, на 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% идентичную последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 замен относительно последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанный эпитоп содержит 1, 2 или 3 замены относительно остатков последовательности, входящей в состав последовательности, представленной в SEQ ID NO: 342. Согласно некоторым аспектам указанное антитело входит в контакт с любыми из остатков, представленных на фиг. 9.

[00339] Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с любыми из антителио, представленных в настоящем документе. Конкуренция может представлять собой, например, без ограничения, конкуренцию за связывание, конкуренцию за ингибирование или любую другую форму конкуренции. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 антителио 38410, 38418, 38422, 38426, 38381, 38358, 37323, 38373, 38375, 38379, 38389, 33303 или 33357. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с любыми из антителио, представленных на фиг. 2 или фиг. 3. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 антителио 38373, 38375, 38379, 38418, 38422, 38426, 38410 или 38381. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с 38358. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 антителио 38373, 38375, 38379, 38418, 38422, 38426, 38410 или 38381 или 38358. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с одним или обоими антителиоами 37323 и/или 38389. Согласно некоторым аспектам указанное антителио конкурирует с одним или обоими антителиоами 33303 и/или 33357.

7. Варианты гликозилирования

[00340] Согласно некоторым вариантам реализации антителио может быть изменено, чтобы увеличить, уменьшить или элиминировать степень его гликозилирования. Гликозилирование полипептидов, как правило, является либо «N-связанным», либо «O-связанным».

[00341] «N-связанное» гликозилирование относится к прикреплению фрагмента углевода к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин-Х-серин и аспарагин-Х-треонин, где Х – любая аминокислота, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного прикрепления фрагмента углевода к боковой цепи аспарагина. Соответственно, присутствие любой из указанных трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования.

[00342] «O-связанное» гликозилирование относится к прикреплению одного из сахаров N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикаминокислоте, чаще всего к серину или треонину, хотя могут также использоваться 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

[00343] Добавление или делеция сайтов N-связанного гликозилирования к антителио может осуществляться путем изменения последовательности аминокислот таким образом,

чтобы создать или удалить одну или более из вышеописанных трипептидных последовательностей. Добавление или делеция сайтов О-связанного гликозилирования может осуществляться путем добавления, делеции или замены в последовательности антитела (в зависимости от обстоятельств) одного или более остатков серина или треонина.

[00344] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело гликозилировано. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело дегликозилировано. Углеводы могут быть удалены с применением стандартных методик. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело является агликозилированным, например, за счет экспрессии в негликозилирующей системе.

8. Варианты Fc

[00345] Согласно некоторым вариантам реализации в Fc-область антитела согласно настоящему изобретению могут быть введены модификации аминокислот с получением варианта Fc-области. Согласно некоторым вариантам реализации вариант Fc-области обладает некоторыми, однако не всеми эффекторными функциями. Такие антитела могут быть полезны, например, во вариантах применения, для которых важно время полужизни антитела *in vivo*, но некоторые эффекторные функции необязательны или пагубны. Примеры эффекторных функций включают комплементзависимую цитотоксичность (КЗЦ) и антитело-направленную опосредованную комплементом цитотоксичность (АЗКЦ). Многочисленные замены или делеции, обеспечивающие измерение эффекторной функции, известны в данной области техники.

[00346] Согласно некоторым вариантам реализации Fc модифицирован. Согласно некоторым вариантам реализации шарнир антитела IgG1 или IgG4 модифицирован. Модификация шарнирной области стабилизирует антитело и предотвращает образование нежелательных биспецифических антител. Согласно некоторым вариантам реализации указанная модификация содержит L234A, L235A, и/или G237A в соответствии со схемой нумерации Kabat или остатки с номерами 117, 118 и 120, соответственно, где остатки пронумерованы в соответствии с любой из SEQ ID NO: 334. Согласно некоторым вариантам реализации указанная модификация содержит EU S228P или S241P в соответствии со схемой нумерации Kabat или остаток номер 108 в соответствии с SEQ ID NO: 335. Согласно некоторым вариантам реализации IgG Fc конструируют для модуляции эффекторной функции

антитела (см. источник: Wang et al., *Protein Cell*, 2018, Jan; 9(1): 63–73), который включен посредством ссылки в настоящий документ полностью, включая все чертежи).

[00347] Неограничивающие примеры анализов *in vitro* для оценки АЗКЦ-активности представляющей интерес молекулы приведены в патентах США №5500362 и №5821337; в источниках: Hellstrom et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1986, 83:7059–7063; Hellstrom et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1985, 82:1499–1502; и Bruggemann et al., *J. Exp. Med.*, 1987, 166:1351–1361. Подходящие эффекторные клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и естественные клетки-киллеры (НК). Согласно альтернативному или дополнительному варианту АЗКЦ-активность представляющей интерес молекулы может быть оценена *in vivo* с применением модели на животных, такой как описанная в источнике: Clynes et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:652–656.

[00348] Могут также быть проведены анализы связывания С1q для подтверждения того, что указанное антитело неспособно связывать С1q и поэтому не имеет КЗЦ- активности. Примеры анализов связывания С1q включают описанные в WO 2006/029879 и WO 2005/100402.

[00349] Анализы активации комплемента включают описанные, например, в источниках: Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods*, 1996, 202:163-171; Cragg et al., *Blood*, 2003, 101:1045–1052; и Cragg and Glennie, *Blood*, 2004, 103:2738–2743.

[00350] Связывание и *in vivo* выведение FcRn (определение времени полужизни) могут также быть измерены, например, с применением способов, описанных в источнике: Petkova et al., *Intl. Immunol.*, 2006, 18:1759–1769.

9. Получение антител

9.1. Получение антигенов

[00351] Антиген HLA-G для применения при получении антител может представлять собой интактный HLA-G или фрагмент HLA-G. Указанный интактный HLA-G или фрагмент HLA-G может быть представлен в форме выделенного белка или экспрессирован клеткой. Другие формы HLA-G, подходящие для получения антител, очевидны для специалистов в данной области техники.

9.2. Моноклональные антитела

[00352] Моноклональные антитела могут быть получены, например, с применением гибридного способа, впервые описанного в источнике: Kohler et al., *Nature*, 1975, 256:495–497, и/или способами с рекомбинантной ДНК (см., например, патент США №4816567). Моноклональные антитела могут также быть получены, например, с применением фаговых или дрожжевых библиотек. См. *например*, патенты США №8258082 и №8691730.

[00353] В гибридном способе мышь или другое подходящее животное-хозяина иммунизируют для стимуляции образования лимфоцитов, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, специфически связывающиеся с белком, использованным для иммунизации. Как вариант, лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*. Затем лимфоциты сливают с клетками миеломы с применением подходящего агента для слияния, такого как полиэтиленгликоль, с получением гибридной клетки. См. Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA.

[00354] Гибридные клетки высевают и культивируют в подходящей культуральной среде, которая содержит одно или более веществ, которые ингибируют рост или выживание неслитых исходных клеток миеломы. Например, если в исходных клетках миеломы отсутствовал фермент гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом, как правило, включает гипоксантин, аминоптерин и тимидин (среда HAT), вещества, которые предотвращают рост дефицитных по HGPRT клеток.

[00355] Подходящие клетки миеломы представляют собой клетки, эффективно сливающиеся, поддерживающие стабильное продуцирование высоких уровней антитела выбранными антитело-продуцирующими клетками; и чувствительные к условиям среды, таким как присутствие или отсутствие среды HAT. Из таких клеток предпочтительными линиями клеток миеломы являются линии миеломы мышей, например, происходящие из опухолей мышей MOP-21 и MC-11 (доступные в Центре клеток Института Солка, Сан-Диего, Калифорния), и клетки SP-2 или X63-Ag8-653 (доступные в Американской коллекции типовых культур, Роквилл, Мэриленд). Также были описаны линии клеток миеломы человека и гетеромиеломы мыши-человека для получения моноклональных антител человека. См. *например*, Kozbor, *J. Immunol.*, 1984, 133:3001.

[00356] После идентификации гибридных клеток, которые продуцируют антитела с требуемой специфичностью, аффинностью и/или биологической активностью, выбранные клоны могут быть субклонированы с применением процедур серийного разведения и

культивированы стандартными способами. См. Goding, *выше*. Подходящие культуральные среды для указанной цели включают, например, среду D-МЕМ или RPMI-1640. Кроме того, гибридные клетки могут быть культивированы *in vivo* в виде асцитных опухолей в организме животного.

[00357] ДНК, кодирующая моноклональные антитела может быть легко выделена и секвенирована с применением стандартных процедур (например, с применением олигонуклеотидных зондов, способных к специфическому связыванию с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи указанных моноклональных антител). Соответственно, гибридные клетки могут служить в качестве подходящего источника ДНК, кодирующей антитела с требуемыми свойствами. После выделения указанную ДНК можно поместить в экспрессионные векторы, которыми затем трансфицируют клетки-хозяева, такие как бактерии (например, *E. coli*), дрожжи (например, виды *Saccharomyces* или *Pichia*), клетки COS, клетки яичника китайского хомячка (СНО) или клетки миеломы, при иных обстоятельствах не продуцирующие антитело, для получения указанных моноклональных антител.

9.3. Гуманизированные антитела

[00358] Гуманизированные антитела могут быть получены путем замены большинства или всех структурных частей моноклонального антитела соответствующими последовательностями антител человека. Таким образом образуется гибридная молекула, в которой только антиген-специфическая переменная область, или CDR состоит из не являющейся человеческой последовательности. Способы получения гуманизированных антител включают описанные, например, в источниках: Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293–299; Rader et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910–8915; Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073–36078; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029–10033; и патентах США № 5585089, №5693761, №5693762 и №6180370.

9.4. Антитела человека

[00359] Антитела человека могут быть получены с применением различных методик, известных в данной области техники, например, с применением трансгенных животных (например, гуманизированных мышей). См., например, Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551; Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255–258; Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33; и патенты США №5591669, №5589369 и №5545807. Антитела человека могут также происходить из библиотек фагового дисплея (см., например, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381–388; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581–597; и патенты США

№5565332 и №5573905). Антитела человека могут также быть продуцированы активированными *in vitro* В-клетками (см., например, патенты США №5567610 и №5229275). Антитела человека могут также происходить из дрожжевых библиотек (см., например, патент США №8691730).

10. Векторы, клетки-хозяева и рекомбинантные способы

[00360] Согласно настоящему изобретению также предложены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие антитела против HLA-G, векторы и клетки-хозяева, содержащие указанные нуклеиновые кислоты, и рекомбинантные методики получения указанных антител.

[00361] Для рекомбинантного получения антитела кодирующая его нуклеиновая кислота может быть выделена и встроена в реплицируемый вектор для дальнейшего клонирования (т.е. амплификации ДНК) или экспрессии. Согласно некоторым аспектам указанная нуклеиновая кислота может быть получена путем гомологичной рекомбинации, например согласно описанию в патенте США №5204244.

[00362] В данной области техники известно множество разных векторов. Компоненты вектора обычно включают, не ограничиваясь перечисленными, одно или более из следующего: сигнальная последовательность, точка начала репликации, один или более маркерных генов, энхансерный элемент, промотор и последовательность терминации транскрипции, например согласно описанию в патенте США №5534615.

[00363] Подходящие клетки-хозяева включают любые прокариотические (например, бактериальные), низшие эукариотические (например, дрожжевые) или высшие эукариотические клетки (например, клетки млекопитающих). Подходящие прокариоты включают зубактерии, такие как грамотрицательные или грамположительные организмы, например, энтеробактерии, такие как *Escherichia (E. coli)*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella (S. typhimurium)*, *Serratia (S. marcescans)*, *Shigella*, *Bacilli (B. subtilis* и *B. licheniformis)*, *Pseudomonas (P. aeruginosa)* и *Streptomyces*. Один из подходящих для клонирования хозяев *E. coli* представлен *E. coli* 294, но подходят и другие штаммы, такие как *E. coli* В, *E. coli* X1776 и *E. coli* W3110.

[00364] Наряду с прокариотами эукариотические микроорганизмы, такие как мицелиальные грибы или дрожжи, также подходят для применения в качестве хозяев для клонирования или экспрессии кодирующих антитело против HLA-G- векторов. *Saccharomyces*

cerevisiae, или обычные пекарские дрожжи, представляет собой часто используемый низший эукариотический микроорганизм-хозяина. Однако также доступны и подходят для применения некоторые другие рода, виды и штаммы, такие как *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces* (*K. lactis*, *K. fragilis*, *K. Bulgaricus*, *K. wickeramii*, *K. waltii*, *K. drosophilarum*, *K. thermotolerans* и *K. marxianus*), *Yarrowia*, *Pichia pastoris*, *Candida* (*C. albicans*), *Trichoderma reesia*, *Neurospora crassa*, *Schwanniomyces* (*S. occidentalis*), и такие мицелиальные грибы как, например *Penicillium*, *Tolyocladium* и *Aspergillus* (*A. nidulans* и *A. niger*).

[00365] Подходящие клетки-хозяева млекопитающих включают клетки COS-7, клетки HEK293; клетки почки новорожденного хомяка (ВНК); клетки яичника китайского хомячка (СНО); клетки Сертоли мышцы; клетки почки африканской зеленой обезьяны (VERO-76); и т.п.

[00366] Клетки-хозяева, используемые для получения антитела против HLA-G согласно настоящему изобретению, могут культивироваться в различных средах. Коммерчески доступные среды, такие как, например, среда Хэма Р10, минимальная питательная среда (MEM), RPMI-1640 и модифицированная по способу Дульбекко среда Игла (DMEM) подходят для культивирования клеток-хозяев. Кроме того, могут применяться любые из сред, описанных в источниках: Ham et al., *Meth. Enz.*, 1979, 58:44; Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 1980, 102:255; и в патентах США №№ 4767704, 4657866, 4927762, 4560655 и 5122469, или WO 90/03430 и WO 87/00195.

[00367] В любые из указанных сред могут быть при необходимости добавлены гормоны и/или другие факторы роста (такие как инсулин, трансферрин или эпидермальный фактор роста), соли (такие как хлорид и фосфат натрия, кальция, магния), буферы (такие как HEPES), нуклеотиды (такие как аденозин и тимидин), антибиотики, микроэлементы (по определению – неорганические соединения, обычно присутствующие в конечных концентрациях в микромолярном диапазоне), и глюкоза или эквивалентный источник энергии. Любые другие необходимые добавки могут также быть включены в подходящих концентрациях, известных специалистам в данной области техники.

[00368] Условия культивирования, такие как температура, рН, и т.п., соответствуют ранее используемым для клетки-хозяина, выбранной для экспрессии, и очевидны специалисту в данной области техники.

[00369] При использовании рекомбинантных методик антитело может быть продуцировано внутриклеточно, в периплазматическом пространстве или непосредственно

секретировано в среду. Если антитело продуцируется внутриклеточно, то на первом этапе удаляют частицы дебриса, то есть клетки-хозяева или лизированные фрагменты, например, с помощью центрифугирования или ультрафильтрации. Например, в источнике: Carter et al. (*BioTechnology*, 1992, 10:163-167) описана процедура выделения антител, которые секретируются в периплазматическое пространство *E. coli*. Вкратце, клеточную пасту размораживают в присутствии ацетата натрия (pH 3,5), ЭДТК и фенилметилсульфонилфторида (PMSP) на протяжении приблизительно 30 минут. Клеточный дебрис может быть удален центрифугированием.

[00370] Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело продуцируют в бесклеточной системе. Согласно некоторым аспектам указанная бесклеточная система представляет собой систему транскрипции и трансляции *in vitro* согласно описанию в источнике: Yin et al., *mAbs*, 2012, 4:217–225, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки. Согласно некоторым аспектам в указанной бесклеточной системе используют бесклеточный экстракт эукариотической клетки или прокариотической клетки. Согласно некоторым аспектам указанная прокариотическая клетка представлена *E. coli*. Бесклеточная экспрессия антитела может быть полезна, например, если антитело накапливается в клетке в виде нерастворимого агрегата, или если выход при периплазматической экспрессии незначителен.

[00371] Если антитело секретируется в среду, супернатанты из таких экспрессионных систем обычно сначала концентрируют с использованием коммерчески доступного фильтра для концентрации белка, например, блока для ультрафильтрации Amicon® или Millipore® Pellicon®. На любом из описанных этапов может быть добавлен ингибитор протеазы, такой как PMSP, для ингибирования протеолиза, а также антибиотики для предотвращения роста непредусмотренных загрязняющих агентов.

[00372] Композиция с антителом, полученная из клеток, может быть очищена с применением, например, хроматографии с гидроксипатитом, гель-электрофореза, диализа и аффинной хроматографии; в частности, подходящим способом очищения является аффинная хроматография. Пригодность белка А в качестве аффинного лиганда зависит от вида и изоформа какого-либо Fc-домена иммуноглобулина в составе антитела. Белок А может применяться для очищения антител на основе тяжелых цепей $\gamma 1$, $\gamma 2$ или $\gamma 4$ человека. (Lindmark et al., *J. Immunol.*

Meth., 1983, 62:1–13). Белок G подходит для всех изоформ мыши и для $\gamma 3$ человека (Guss et al., *EMBO J.*, 1986, 5:1567–1575).

[00373] Матрица, к которой присоединен аффинный лиганд, чаще всего представлена агарозой, однако доступны и другие матрицы. Механически стабильные матрицы, такие как стекло с контролируемым размером пор или поли(стиролдивинил)бензен, обеспечивают более высокую скорость потока и меньшее время обработки, чем может обеспечить агароза. Если антитело содержит домен СНЗ, для очищения подходит смола BakerBond ABX®.

[00374] Также доступны и могут применяться специалистом в данной области техники другие методики очищения белка, такие как фракционирование на ионообменной колонке, осаждение этанолом, ВЭЖХ с обращенной фазой, хроматография на силикагеле, хроматография на гепарин-сефарозе®, хроматофокусирование, ДСН-ПААГ-электрофорез и осаждение сульфатом аммония..

[00375] После любого предварительного этапа (этапов) очищения смесь, содержащая представляющее интерес антитело и загрязняющие примеси, может быть подвергнута хроматографии гидрофобного взаимодействия с низким рН, с использованием элюирующего буфера с рН от приблизительно 2,5 до приблизительно 4,5, которую обычно проводят при низких концентрациях соли (например, от приблизительно 0 до приблизительно 0,25 М соли).

11. Фармацевтические композиции и способы введения

[00376] Любое из антител согласно настоящему изобретению может быть представлено в любой подходящей фармацевтической композиции и введено любым подходящим путем. Подходящие пути введения включают, не ограничиваясь перечисленными, ингаляционное, внутриартериальное, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, назальное, парентеральное, легочное и подкожное введение.

[00377] Фармацевтическая композиция может содержать одно или более фармацевтических вспомогательных веществ. Могут применяться любые подходящие фармацевтические вспомогательные вещества, и специалист в данной области техники способен выбрать подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Соответственно, фармацевтические вспомогательные вещества, перечисленные ниже, предназначены для иллюстрации, а не для ограничения. Дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества включают, например, описанные в источнике: *Handbook of*

Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00378] Согласно некоторым вариантам реализации указанный фармацевтическая композиция содержит противовспенивающий агент. Может применяться любой подходящий противовспенивающий агент. Согласно некоторым аспектам указанный противовспенивающий агент выбирают из спирта, простого эфира, масла, воска, силикона, поверхностно-активного вещества и комбинаций перечисленного. Согласно некоторым аспектам указанный противовспенивающий агент выбирают из минерального масла, растительного масла, этилен-бис-стеарамида, парафинового воска, сложноэфирного воска, воска жирного спирта, длинноцепочечного жирного спирта, мыла жирной кислоты, сложного эфира жирной кислоты, силиконгликоля, фторсиликона, сополимера полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, полидиметилсилоксана-диоксида кремния, простого эфира, октилового спирта, каприлового спирта, сорбитантриолеата, этилового спирта, 2-этилгексанола, диметикона, олеилового спирта, симетикона и комбинаций перечисленного.

[00379] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит соразтворитель. Иллюстративные примеры соразтворителей включают этанол, поли(этилен) гликоль, бутиленгликоль, диметилацетамид, глицерин и пропиленгликоль.

[00380] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит буфер. Иллюстративные примеры буферов включают ацетат, борат, карбонат, лактат, малат, фосфат, цитрат, гидроксид, диэтаноламин, моноэтаноламин, глицин, метионин, гуаровую камедь и моноглутамат натрия.

[00381] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит носитель или наполнитель. Иллюстративные примеры носителей или наполнителей включают лактозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, хитозан, стеариновую кислоту, ксантановую камедь и гуаровую камедь.

[00382] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество. Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ включают *d*-альфа-токоферол, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетримид, цетилпиридиния хлорид, докузат натрия, глицерил бегенат, глицерил моноолеат, лауриновую кислоту, макрогол 15 гидроксистеарат, миристиловый

спирт, фосфолипиды, простые полиоксиэтиленалкиловые эфиры, сложные полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, полиоксиилглицериды, натрия лаурилсульфат, сложные эфиры сорбита и полиэтилен(гликоль)сукцинат витамина Е.

[00383] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит предотвращающий комкование агент. Иллюстративные примеры предотвращающих комкование агентов включают фосфат кальция (трехосновный), гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и оксид магния.

[00384] Другие вспомогательные вещества которые могут быть использованы с указанными фармацевтическими композициями, включают, например, альбумин, антиоксиданты, антибактериальные агенты, антимикотические агенты, биоразлагаемые полимеры, хелатирующие агенты, агенты для контролируемого высвобождения, разбавители, диспергирующие агенты, улучшающие растворение агенты, эмульгирующие агенты, гелеобразующие агенты, основы для мазей, улучшающие проникновение агенты, консерванты, солюбилизующие агенты, растворители, стабилизирующие агенты и сахара. Конкретные примеры каждого из указанных агентов описаны, например, в руководстве: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press, включенном в настоящий документ полностью посредством ссылки.

[00385] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция содержит растворитель. Согласно некоторым аспектам указанный растворитель представляет собой солевой раствор, такой как стерильный изотонический солевой раствор или раствор декстрозы. Согласно некоторым аспектам указанный растворитель представляет собой воду для инъекций.

[00386] Согласно некоторым вариантам реализации указанные фармацевтические композиции представлены в форме частиц, таких как микрочастицы или наночастицы. Микрочастицы и наночастицы может быть получены из любого подходящего материала, такого как полимер или липид. Согласно некоторым аспектам указанные микрочастицы или наночастицы представляют собой мицеллы, липосомы, или полимерсомы. Согласно некоторым вариантам реализации композиция согласно настоящему изобретению представлена фармацевтической композицией или единичной дозированной лекарственной формой. Фармацевтические композиции и единичные дозированные лекарственные формы

согласно настоящему изобретению содержат профилактически или терапевтически эффективное количество одного или более профилактических или терапевтических антител.

[00387] В настоящий документ также включены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие антитело, поскольку вода может способствовать разложению некоторых антител.

[00388] Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, предложенные согласно настоящему изобретению, могут быть получены с применением безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого влагосодержания или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, который содержит первичный или вторичный амин, могут быть безводными, если предполагается значительный контакт с влагой и/или влажностью при изготовлении, упаковке и/или хранении.

[00389] Приготовление и хранение безводной фармацевтической композиции должны осуществляться таким образом, чтобы сохранить ее безводную природу. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, такие, чтобы их можно было включить в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, не ограничиваясь перечисленным, герметично запечатанную фольгу, пластик, контейнеры для единичных доз (*например*, флаконы), блистерные и контурные упаковки.

[00390] Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно антитело или оба антитела, к иммуноингибирующему рецептору или лиганду, и/или к иммуностимулирующему рецептору и/или лиганду. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере чего-либо одного из следующего: антитело против ILT2; антитело против ILT-4; антитело против ILT4; антитело против KIR2DL4; антитело против HLA-E; антитело против NKG2A; антитело против HLA-P; антитело против PD-L1; антитело против PD-I; антитело против CTLA4; антитело против CD38; антитело против CD73; антитело против рецептора A2A; антитело против рецептора A2B; антитело против двойного рецептора A2A/A2B или их комбинация; антитело против CD39; антитело против CD73; антитело против CD47; и/или

низкомолекулярный ингибитор. Согласно некоторым вариантам реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит антитело против Tim-3; антитело против TIGIT; антитело против Vista; антитело против CD94; антитело против ILT2, антитело против ILT4, антитело против PD-L1 и/или антитело против CD47; низкомолекулярный ингибитор; биспецифический рекрутер Т-клеток, средство для CAR-T-клеточной терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, терапии на основе сконструированных клеток и/или адаптивной Т-клеточной терапии; онколитический вирус; химиотерапевтическое средство; и/или терапевтическое средство с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные антитела, например, против CD19, против CD20, против EGPR, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2, против CD3 и/или против CCR4. Согласно некоторым вариантам реализации терапия с функцией АЗКЦ представляет собой усиленную терапию с функцией АЗКЦ. Согласно некоторым вариантам реализации указанный эффектор усилен за счет афукозилирования, точечных мутаций, или иными способами.

11.1. Парентеральные лекарственные формы

[00391] Согласно некоторым вариантам реализации предложены парентеральные лекарственные формы. Парентеральные лекарственные формы могут вводиться субъектам различными путями, в том числе, но не ограничиваясь перечисленным, подкожным, внутривенным (в том числе путем болюсной инъекции), внутримышечным и внутриартериальным. Поскольку их введение, как правило, подразумевает обход естественной защиты субъекта от загрязнителей, парентеральные лекарственные формы, как правило, стерильны или могут быть стерилизованы перед введением субъекту. Примеры парентеральных лекарственных форм включают, не ограничиваясь перечисленными, растворы, готовые для инъекций, сухие продукты, готовые к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемой основе для инъекций, суспензии, готовые для инъекций, и эмульсии.

[00392] Подходящие основы, которые могут применяться для обеспечения парентеральных лекарственных форм, хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленными: воду USP для инъекций; водные основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и лактатный раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой

основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные основы, такие как, не ограничиваясь перечисленными, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00393] Вспомогательные вещества, которые повышают растворимость одного или более антител согласно описанию в настоящем документе, могут также быть включены в указанные парентеральные лекарственные формы.

11.2. Дозировка и единичные лекарственные формы

[00394] При терапии у человека врач определяет режим дозирования, который он считает наиболее подходящим для профилактики или направленной на излечение терапии, а также соответствующим возрасту, массе тела, состоянию и другим факторам, специфическим для пациента, подлежащего лечению.

[00395] Количество антитела или композиции, которое будет эффективным для предотвращения или лечения расстройства или одного или более его симптомов, зависит от природы и тяжести указанного заболевания или состояния, и пути, которым вводят антитело. Частота и дозировка также варьируют в зависимости от факторов, специфических для каждого субъекта, в зависимости от конкретной проводимой терапии (например, терапевтическими или профилактическими агентами), тяжести указанного расстройства, заболевания или состояния, способа введения, а также возраста, массы тела, реакции и анамнеза субъекта. Эффективные дозы могут быть экстраполированы на основании кривых зависимости ответа от дозы, полученных *in vitro* или в модельных тестовых системах на животных.

[00396] Согласно некоторым вариантам реализации примеры доз композиции включают миллиграммы или микрограммы антитела на килограмм массы тела субъекта или образца (*например*, от приблизительно 10 мкг на килограмм до приблизительно 50 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 100 мкг на килограмм до приблизительно 25 миллиграммов на килограмм, или от приблизительно 100 мкг на килограмм до приблизительно 10 миллиграммов на килограмм). Согласно определенному варианту реализации дозировка по массе антитела согласно настоящему изобретению, которую вводят для предотвращения, лечения, ведения или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, составляет 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 10 мг/кг, или 15 мг/кг массы тела субъекта; или более. Согласно другому варианту реализации дозировка

указанной композиции или композиции, предложенной согласно настоящему изобретению, которую вводят для предотвращения, лечения, ведения или облегчения расстройства или одного или более его симптомов у субъекта, составляет от 0,1 мг до 200 мг, от 0,1 мг до 100 мг, от 0,1 мг до 50 мг, от 0,1 мг до 25 мг, от 0,1 мг до 20 мг, от 0,1 мг до 15 мг, от 0,1 мг до 10 мг, от 0,1 мг до 7,5 мг, от 0,1 мг до 5 мг, от 0,1 до 2,5 мг, от 0,25 мг до 20 мг, от 0,25 до 15 мг, от 0,25 до 12 мг, от 0,25 до 10 мг, от 0,25 мг до 7,5 мг, от 0,25 мг до 5 мг, от 0,25 мг до 2,5 мг, от 0,5 мг до 20 мг, от 0,5 до 15 мг, от 0,5 до 12 мг, от 0,5 до 10 мг, от 0,5 мг до 7,5 мг, от 0,5 мг до 5 мг, от 0,5 мг до 2,5 мг, от 1 мг до 20 мг, от 1 мг до 15 мг, от 1 мг до 12 мг, от 1 мг до 10 мг, от 1 мг до 7,5 мг, от 1 мг до 5 мг или от 1 мг до 2,5 мг.

[00397] Доза может вводиться в соответствии с подходящим графиком, например, один, два, три раза или несколько раз еженедельно. В некоторых случаях может быть необходимо использовать дозировки антитела, выходящие за пределы диапазона, описанного в настоящем документе, как очевидно специалистам в данной области техники. Кроме того, следует отметить, что клинический специалист или лечащий врач знает, как и когда нужно прервать, скорректировать или прекратить терапию в соответствии с ответом субъекта.

[00398] Для применения при других заболеваниях и состояниях могут подходить другие терапевтически эффективные количества, как хорошо известно специалистам в данной области техники. Аналогичным образом, количество, достаточное для предотвращения, ведения, лечения или облегчения таких расстройств, однако недостаточное для возникновения или достаточное для снижения нежелательных явлений, ассоциированных с антителами согласно настоящему изобретению, также включено в описанные в настоящем документе дозировки и графики введения доз. Кроме того, в том случае, если субъекту вводят несколько доз композиции согласно настоящему изобретению, не все дозы должны обязательно быть одинаковыми. Например, вводимая доза может быть увеличена для улучшения профилактического или терапевтического эффекта композиции или может быть уменьшена для снижения одного или более побочных эффектов, которые испытывает конкретный субъект.

[00399] Согласно некоторым вариантам реализации лечение или предотвращение может быть начато с применения одной или более нагрузочных доз антитела или композиции согласно настоящему изобретению, с последующим применением одной или более поддерживающих доз.

[00400] Согласно некоторым вариантам реализации доза антитела или композиции согласно настоящему изобретению может быть введена для достижения равновесной концентрации указанного антитела в крови или сыворотке субъекта. Равновесная концентрация может быть определена путем измерения в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники, или на основании физических характеристик субъекта, таких как рост, масса тела и возраст.

[00401] Согласно некоторым вариантам реализации введение одной и той же композиции может быть повторено и указанные введения могут быть разделены во времени по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами. Согласно другим вариантам реализации введение одного и того же профилактического или терапевтического агента может быть повторено и указанные введения могут быть разделены во времени по меньшей мере 1 днем, 2 днями, 3 днями, 5 днями, 10 днями, 15 днями, 30 днями, 45 днями, 2 месяцами, 75 днями, 3 месяцами или 6 месяцами.

12. Терапевтическое применение

[00402] Во вариантах терапевтического применения антитела согласно настоящему изобретению вводят млекопитающему, как правило, человеку, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, такой как известные в данной области техники и описанные выше в настоящем документе. Например, антитела согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку внутривенно в виде боллуса, или могут быть введены путем непрерывной инфузии за некоторый период времени, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутриспинальным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным или внутриопухолевым путями. Антитела также в подходящих случаях вводят перитуморальным, внутриочаговым или околоочаговым путями для оказания как местного, так и системного терапевтического эффекта. Внутрибрюшинное введение может быть особенно подходящим, например, при лечении опухолей яичников.

[00403] Антитела согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения любого заболевания или состояния, в которое вовлечен HLA-G, такого как рак, аутоиммунное заболевание и инфекция.

[00404] Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любого подходящего рака. Иллюстративные подходящие виды рака включают, например,

острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), адренокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, базально-клеточную карциному, опухоль головного мозга, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциному неизвестного первичного происхождения, опухоль сердца, рак шейки матки, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хроническое миелопролиферативное новообразование, рак толстой кишки, рак ободочной и кишки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному, эмбриональную опухоль, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстеziонейробластому, фиброзную гистиоцитому, саркому Юинга, рак глаза, опухоль зародышевых клеток, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль ЖКТ, стромальную опухоль ЖКТ, гестационный трофобластный рак, глиому, рак головы и шеи, лейкоз ворсистых клеток, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, интраокулярную меланому, опухоль островковых клеток, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, дольковую карциному *in situ*, рак легкого, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной срединной карциномой с участием гена *NUT*, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическое / миелопролиферативное новообразование, рак носовой полости и околоносовой пазухи, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитомы, опухоль гипофиза, плеврорлегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак лоханки почки и мочеточника, ретинобластому, рабдоидную опухоль, рак слюнной железы, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, опухоль спинного мозга, рак желудка, Т-клеточную лимфому, тератоидную опухоль, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса. Согласно некоторым вариантам реализации

указанный рак выбран из рака молочной железы, рака легкого, КРР, рака желудка, рака пищевода, нейробластомы, рака шейки матки и гематологического рака.

[00405] Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любого подходящего аутоиммунного заболевания. Иллюстративные подходящие аутоиммунные заболевания, или заболевания с аутоиммунной компонентой включают, например, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), острый некротический геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-КБМ/анти-БМК-нефрит, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную вегетативную дистонию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гиперлипидемию, аутоиммунный иммунодефицит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (АБВУ), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру (АТФ), аутоиммунное заболевание щитовидной железы, аутоиммунную крапивницу, аксональные и нейрональные нейропатии, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Кастлемана, целиакию, болезнь Шагаса, синдром хронической усталости, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (ХВДП), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), синдром Чарга-Стросса, рубцовый пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, болезнь Крона, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, колит, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, демиелинизирующие нейропатии, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (нейромиелит зрительного нерва), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узелковую эритему, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (темпоральный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (ранее называвшийся гранулематозом Вегенера), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха, гестационный герпес, гипогаммаглобулинемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание,

иммунорегуляторные липопроотеины, миозит с тельцами включений, воспалительное заболевание кишечника, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет типа 1), ювенильный миозит, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, плоский лишай, склеротический лишай, деревянистый конъюнктивит, линейный IgA-дерматоз (LAD), волчанку (СКВ), болезнь Лайма (хроническую), болезнь Менъера, микроскопический полиангиит, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), язву Мурена, болезнь Муха-Габерманна, рассеянный склероз, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (нейромиелит Девика), нейтропению, рубцовый пемфигоид глаза, оптический неврит, палиндромный ревматизм, PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, связанные со стрептококковыми инфекциями), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (ПНГ), синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, воспаление *pagis plana* (периферический увеит), пузырчатку, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, ROEMS-синдром, узелковый полиартериит, аутоиммунные полигландулярные синдромы типа I, II и III, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, посткардиотомный синдром, прогестероновый дерматит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, идиопатический фиброз легких, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунитет против антигенов семенников и/или сперматозоидов, синдром скованного человека, подострый бактериальный эндокардит (ПИЭ), синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, темпоральный артериит/гигантоклеточный артериит, тромботическую болезнь, тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, диабет типа 1, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани (СМЗСТ), увеит, васкулит, везикулобуллезный дерматоз, витилиго и гранулематоз Вегенера (в настоящее время называемый гранулематозом с полиангиитом (ГПА)).

[00406] Антитела согласно настоящему изобретению можно применять для лечения любой подходящей инфекции. Иллюстративные подходящие инфекции включают, например,

вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека (HIV) и другие вирусные инфекции.

[00407] Некоторые варианты реализации предусматривают лечение субъекта, страдающего раком, хронической инфекцией или воспалительным заболеванием, включающее этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество любых из антител, представленных в настоящем документе. Некоторые варианты реализации предусматривают лечение субъекта, страдающего раком, хронической инфекцией; или воспалительным заболеванием, включающее этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество любых из антител, представленных в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством другого антитела, представленного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации указанный рак представляет собой гематологический рак.

[00408] Некоторые варианты реализации предусматривают способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающий этап приведения популяции иммунных клеток указанного субъекта в контакт с фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество антитела, представленного в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих модуляцию иммунной системы. Некоторые варианты реализации предусматривают способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающий этап приведения популяции иммунных клеток указанного субъекта в контакт с эффективным количеством любых из антител, представленных в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством другого антитела, представленного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело содержит биспецифическое антитело или комплексобразующее антитело.

[00409] Согласно некоторым вариантам реализации указанное биспецифическое антитело или комплексобразующее антитело вводят в количестве, достаточном для достижения у субъекта 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 из:

- a) ингибирования супрессии иммунитета;
- b) снижения уровней регуляторных Т-клеток;
- c) увеличения активности миелоидных клеток;

- d) увеличения активности цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и/или дендритных клеток;
- e) повышения фагоцитарной активности;
- f) ингибирования метастазирования;
- g) ингибирования роста опухоли; и/или
- h) индукции регрессии опухоли.

Согласно некоторым вариантам реализации указанное биспецифическое антитело связывает HLA-G и HLA-E.

[00410] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта дополнительно включает проведение химиотерапии, проведение лучевой терапии и/или введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов содержат один или более иммуностимулирующих агентов. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат антагонист ингибирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный ингибирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из рецепторов ILT2, ILT3, ILT4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, CD39, CD73, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, Tim3, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGP-B, NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR).

[00411] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки. Согласно некоторым вариантам реализации указанный костимулирующий рецептор содержит что-либо одно или более из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LPA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAPPR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMP7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или лиганда CD83.

[00412] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат цитокин. Согласно некоторым вариантам реализации указанный цитокин представляет собой по меньшей мере один из ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 и/или ИЛ-27. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат онколитический вирус. Согласно некоторым вариантам реализации указанный

онколитический вирус включает один или более онколитический вирус из вируса простого герпеса, вируса везикулярного стоматита, аденовируса, вируса болезни Ньюкасла, вируса осповакцины или вируса Мараба. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат Т-клетку с химерным антигенным рецептором. Согласно некоторым вариантам реализации иммуностимулирующие агенты содержат биспецифическое или мультиспецифическое направляемое Т-клетками антитело. Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат или состоят из АЗКЦ-компетентного антитела, которое может быть нацелено на CD19, CD20, EGPR, Her2, SLAMP7, CD52, BCMA, GD2, CD38 или CCR4. Согласно некоторым вариантам реализации указанное АЗКЦ-компетентное антитело представляет собой эффекторное антитело, усиленное за счет афукозилирования, точечных мутаций, или иными способами.

[00413] Согласно некоторым вариантам реализации указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат биспецифический рекрутер Т-клеток биспецифического рекрутера Т-клеток, средство для CART-терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, адаптивной Т-клеточной терапии

13. Варианты диагностического применения и способы диагностики

[00414] Согласно некоторым вариантам реализации антитела согласно настоящему изобретению используют во вариантах диагностического применения и/или способах диагностики. Например, антитело против HLA-G может подходить для применения в анализах на белок HLA-G. Согласно некоторым аспектам указанное антитело может применяться для детекции экспрессии HLA-G в различных клетках и тканях. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело может применяться для детекции растворимого HLA-G в жидкостях. Согласно некоторым вариантам реализации указанные жидкости содержат или состоят из крови, сыворотки, асцита и/или других жидкостей. Указанные анализы могут быть полезны, например, при оценке рака и аутоиммунного заболевания.

[00415] Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции экспрессируемого опухолью HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанный способ диагностики включает детекцию или состоит из детекции растворимого HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации

указанный способ детекции включает детекцию или состоит из детекции экспрессии HLA-G на иммунных клетках.

[00416] В некоторых вариантах диагностического применения указанное антитело может быть помечено детектируемым фрагментом. Подходящие детектируемые фрагменты включают, не ограничиваясь перечисленными, радиоизотопы, флуоресцентные метки и фермент-субстратные метки. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения антитело против HLA-G не обязательно должно быть меченым, и его присутствие может быть детектировано с применением меченого антитела, которое специфически связывается с указанным антителом против HLA-G.

14. Реагенты для аффинного очищения

[00417] Антитела согласно настоящему изобретению могут применяться в качестве агентов для аффинного очищения. В ходе указанного процесса антитела могут быть иммобилизованы на твердой подложке, такой как смола или фильтровальная бумага, с применением способов, хорошо известных в данной области техники. Иммобилизованное антитело приводят в контакт с образцом, содержащим белок HLA-G (или его фрагмент), который нужно очистить, после чего подложку промывают подходящим растворителем, который удаляет по существу весь материал в образце, за исключением белка HLA-G, который связан с иммобилизованным антителом. Наконец, подложку промывают другим подходящим растворителем, таким как глициновый буфер, pH 5,0, который отсоединяет белок HLA-G от антитела.

15. Наборы

[00418] Согласно некоторым вариантам реализации антитело против HLA-G согласно настоящему изобретению предложена в форме набора, т.е. упакованной комбинации реагентов в заранее заданных количествах с инструкциями для осуществления процедуры. Согласно некоторым вариантам реализации указанная процедура представляет собой диагностический анализ. Согласно другим вариантам реализации указанная процедура представляет собой терапевтическую процедуру.

[00419] Согласно некоторым вариантам реализации указанный набор дополнительно содержит растворитель для восстановления антитела против HLA-G. Согласно некоторым вариантам реализации указанное антитело против HLA-G предложено в форме фармацевтической композиции.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Отбор антител к HLA-G

[00420] Антитела к HLA-G выбирали из синтетической библиотеки антител человека, присутствующих на поверхности дрожжевых клеток в формате IgG, как в общих чертах описано, например, в источниках: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670 (каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки), и более конкретно описано ниже. Последовательности и характеристики антител, выделенных из указанной рекомбинантной библиотеки, представлены в таблице S.

[00421] Восемь необученных синтетических дрожжевых библиотек антител человека, каждая с разнообразием $\sim 10E+09$, размножали согласно описанию в источниках: WO2009036379; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670; каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки. Первые два раунда отбора проводили с использованием метода сортировки на магнитных гранулах в системе Miltenyi MACS® согласно описанию в источнике: Siegel et al., J. Immunol. Meth., 2004, 286:141–153. Следующие раунды отбора проводили с применением сортировки на основе проточной цитометрии. Для всех раундов отбора антиген представлял собой биотинилированный HLA-G человека, и использовали снижающиеся в каждом последующем раунде концентрации антигена. Помимо отбора на антигене некоторые раунды отбора использовали для уменьшения количества неспецифических связывающих агентов с применением растворимых мембранных белков из клеток CHO (см. WO2014179363 и Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 2013, 26:663–670, каждый из которых включен в настоящий документ полностью посредством ссылки). Наряду с белками клеток CHO проводили деселекцию рекомбинантных белков HLA-A/B/C для сохранения специфического связывания с HLA-G. После последнего раунда сортировки дрожжи высевали и извлекали индивидуальные колонии для характеристики и назначения клонов для аффинного созревания.

[00422] Синтезировали представляющие интерес переменные домены антитела, кодированные для максимизации транзientной экспрессии в клетках-хозяевах. Указанные переменные области клонировали в экспрессионные векторы, содержащие константные домены иммуноглобулина человека, и подтверждали их последовательности. Парными векторами с тяжелыми и легкими цепями антитела трансфицировали клетки Expi293 с применением системы ExpiFectamine (Invitrogen). На 4 день собирали транзientные

культуры и титр IgG в осветленном супернатанте клеточной культуры оценивали с применением биослойной интерферометрии (BLI), используя Octet (ForteBio) помимо стандартов. Затем антитела очищали на колонке с белком А и элюировали с применением глицина с низким рН. Затем в очищенных образцах антител заменяли буфер или проводили диализ в буферы, совместимые с последующим анализом.

[00423] Чистоту антитела оценивали, пропуская образцы по ДСН-ПААГ и через аналитическую колонку для эксклюзионной хроматографии.

[00424] Перестановка легких цепей: плазмиды с тяжелыми цепями экстрагировали из необученных продуктов (описанных в настоящем документе) и трансформировали ими готовую необученную библиотеку легких цепей с разнообразием $10E+06$. Отбор проводили согласно описанию выше, используя один раунд сортировки MACS и три раунда сортировки FACS со снижающимися количествами биотинилированного антигена HLA-G для соответствующих раундов.

Пример 2: Аффинное созревание

[00425] Оптимизацию необученных клонов проводили с применением четырех стратегий созревания; диверсификации CDR-H1 и CDR-H2; диверсификации CDR-H3; диверсификации CDR-L1, L2 и L3; перестановки диверсифицированных тяжелых и легких цепей.

[00426] Отбор CDR-H1 и CDR-H2: области CDR-H3 из клонов, выбранных путем групповой диверсификации легких цепей, диверсификации легких цепей и клонов из исследованных необученных библиотек независимо рекомбинировали в готовые библиотеки с вариантами CDR-H1 и CDR-H2 с разнообразием $>10E+8$. Отбор проводили с применением антигена HLA-G. Для аффинного давления использовали снижающиеся концентрации антигена, а специфичность в отношении HLA-G поддерживали с помощью деселекции против антигенов HLA-A/B/C.

[00427] Отбор CDR-H3: После характеристики вариантов CDR-H1 и CDR-H2 клоны, связывающиеся с антигенами HLA, не представляющими собой HLA-G, удаляли. Также при необходимости устраняли нежелательные химические свойства переменных областей. Оставшиеся клоны, полученные в результате процедуры отбора CDR-H1 и CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством сканирующего димерного мутагенеза CDR-H3. Проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена

в целом согласно описанию выше, за исключением использования сортировки FACS для всех раундов отбора.

[00428] Отбор CDR-L1, L2, L3: Клоны, полученные в ходе процедуры отбора CDR-H1 и CDR-H2, подвергали дополнительным раундам аффинного созревания посредством мутагенеза легкой цепи. Разнообразие CDR-L1 и CDR-L2 получали из готовой библиотеки, а разнообразие CDR-L3 получали путем сканирующего мономерного мутагенеза. Проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена, начиная с одного раунда MACS с последующими тремя раундами FACS, используя способ для CDR-L1, L2, L3, описанный в настоящем документе.

[00429] Перестановка диверсифицированных тяжелых и легких цепей: продукты диверсификации CDR-H3 и диверсификации CDR-L1, L2, L3, описанные выше, рекомбинировали и проводили отбор с применением HLA-G в качестве антигена в целом согласно описанию выше, за исключением использования сортировки FACS для всех раундов отбора.

Пример 3: Аффинность связывания антител против HLA-G с рекомбинантным HLA-G

[00430] Кинетику связывания измеряли с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере (1× Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в 1× ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/β2m/пептид загружали на стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере на биосенсоры воздействовали полноразмерными mAb против HLA-G в варьирующих концентрациях (1,5, 3,0 или 30 нМ) для этапа связывания. Диссоциацию комплекса отслеживали при повторном погружении сенсоров в подвижный буфер на время до 30 мин. Данные обрабатывали с использованием программного обеспечения ForteBio Octet DataAnalysis (версия 10) с вычитанием фона биосенсоров без HLA-G. Каждую сенсограмму аппроксимировали моделью связывания Ленгмюра 1:1 для определения скорости связывания и диссоциации путем полной локальной или частичной локальной аппроксимации. K_D рассчитывали из отношения k_d к k_a . Значения моновалентной аффинности получали с применением идентичных способов, только вместо IgG использовали Fab.

[00431] На фиг. 1 приведена таблица со значениями avidности и моновалентной аффинности антител против HLA-G в отношении рекомбинантного белка HLA-G. Для данных

на фиг. 1 значение $R^2 > 0,98$. Н.О. = не определено при использовании Fab. Значения K_D для avidности варьировали от 11,7 нМ до субпикомолярных при скоростях диссоциации (k_{off}) в диапазоне от $0,007 \text{ с}^{-1}$ до предела скорости диссоциации в системе Octet ($1,0 \times 10^{-7} \text{ с}^{-1}$). Моновалентные значения K_D варьировали от 0,187 нМ до 208 нМ, однако значения моновалентной аффинности для клонов с меньшей avidностью не были определены.

Пример 4: Антитела, которые связываются с HLA-G и сортируются отдельно от остальных антител

[00432] Связывание с гетеротримером рекомбинантного HLA-G при биннинге эпитопов определяли с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере ($1 \times$ Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в $1 \times$ ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/ $\beta 2\text{m}$ /пептид загружали на стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере биосенсор погружали в 20 мкг/мл каждого mAb и оставляли до насыщения реакции связывания с HLA-G. Для этапа конкурентного связывания использовали эквимоллярные концентрациям насыщающего mAb концентрации каждого mAb.

[00433] Биннинг эпитопов выполняли во всех направлениях (каждое антитело mAb использовали и как насыщающее mAb (этап связывания 1), и как конкурирующее mAb (этап связывания 2)). Отражающие ауто-блокирование сенсограммы показаны серым цветом. Сенсограммы без ауто-блокирования показаны черным цветом; сенсограммы черного цвета соответствуют парному биннингу mAb. Сенсограммы только для второго этапа связывания приведены на фиг. 2.

[00434] На фиг. 2A приведены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы, показывающие, что протестированные антитела, которые связывают HLA-G, могут быть разделены на три разных химических группы, одна из которых может быть разделена дополнительно. Сенсограммы серого цвета указывают на аутоблокирование; сенсограммы черного цвета указывают на парный биннинг. На оси Y отмечено количество насыщающего антитела; на оси X отмечено количество конкурирующего антитела.

[00435] На фиг. 2B приведены биослойные сенсограммы для антител (Fab), которые связывают HLA-G и могут быть разделены на две подгруппы более широкой группы 1. Fab группы 1a не блокируют конкурирующие Fab группы 1b. Однако Fab группы 1b блокируют

Fab группы 1a. Согласно описанию выше, сенсограммы серого цвета указывают на ауто-блокирование, а сенсограммы черного цвета соответствуют парному биннингу. Ось Y соответствует насыщающему Fab, а ось X соответствует конкурирующему Fab.

Пример 5: Антитела против HLA-G, которые блокируют взаимодействие/связывание HLA-G с рекомбинантными ILT2 и ILT4

[00436] Анализы блокирования связывания рекомбинантного гетеротримера HLA-G и рекомбинантного внеклеточного домена белков ILT2 или ILT4 проводили с использованием системы Octet Red96 (Pall ForteBio) при 30°C в подвижном буфере (1× Pall ForteBio Kinetics Buffer, разведение в 1× ФСБ, pH 7,4). Вкратце, 0,16 мкг/мл биотинилированного рекомбинантного гетеротримера HLA-G/β2m/пептид загружали стрептавидиновые (SA) биосенсоры до реакции связывания приблизительно 0,25 нм. После непродолжительного базового этапа в подвижном буфере биосенсор погружали в раствор каждого mAb в концентрации по меньшей мере в 200 нМ (до 0,5 мкМ для слабосвязывающих mAb) и оставляли до насыщения реакции связывания с HLA-G. Непосредственно после этого проводили второй этап связывания путем погружения в лунки, содержащие димеризованный ILT2 или ILT4. Димеры получали путем преинкубации His-меченого ILT2 или ILT4 с mAb против His (MAB050, R&D Systems). Реакцию связывания ILT2/ILT4 с насыщенным mAb HLA-G (сенсограммы черного цвета) сравнивали со связыванием HLA-G в отсутствие mAb против HLA-G (сенсограммы серого цвета).

[00437] Сенсограммы с второго этапа связывания показаны на фиг. 3. Приведенные сенсограммы соответствуют антителам, которые связывают и полностью блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 и ILT4, например, антитела группы 1a и группы 1b 38381 и 38358, соответственно. Как было указано, сенсограммы серого цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в отсутствие антитела; сенсограммы черного цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в присутствии антитела.

[00438] На фиг. 3 также представлены полученные методом биослойной интерферометрии сенсограммы для антител, которые связывают, но не блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 или ILT4, например, антител группы 3, таких как 33357. Сенсограммы серого цвета соответствуют реакции связывания ILT2 или ILT4 в отсутствие антитела; сенсограммы черного цвета соответствуют связыванию ILT2 или ILT4 в присутствии антитела.

[00439] На приведенных сенсограммах также представлены антитела, которые связывают и блокируют взаимодействие HLA-G с ILT2 или ILT4 с промежуточным эффектом, такие как антитело группы 2 38389.

Пример 6: Антитела против HLA-G связываются с HLA-G, экспрессируемым естественным образом на клетках JEG-3

[00440] Исходные клетки JEG-3 или нокаутные по HLA-G клетки (JEG-3 KO) инкубировали со 100 нМ антителами против HLA-G в течение 2 часов при 4°C в промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор (ФСБ), 2% фетальная бычья сыворотка (ФБС) и 2 мМ ЭДТК). Затем клетки промывали в промывочном буфере и инкубировали с АФЦ-конъюгированным вторичным антителом (козы против цепи каппа IgG человека) в разведении 1:500 в промывочном буфере в течение 30 минут при 4°C. Затем клетки промывали и ресуспендировали в 1% параформальдегиде/промывочном буфере с последующим сбором образцов с использованием проточного цитометра BD Fortessa X-20 (Becton Dickinson). Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10 (Tree Star, Inc.).

[00441] Результаты приведены на фиг. 4. Заштрихованная гистограмма отражает связывание изотипического контроля с клетками JEG-3 при такой же концентрации..

Пример 7: Антитела против HLA-G нейтрализуют супрессию, опосредованную взаимодействием HLA-G с ILT2 или ILT4, в анализе киллинга NKL

[00442] Антитела против HLA-G нейтрализуют ингибирование цитотоксичности NKL за счет взаимодействия ILT2-HLA-G или ILT4-HLA-G. Клетки NKL (эффекторные клетки) инкубировали совместно с клетками 721.221 (целевые клетки), экспрессирующими или не экспрессирующими (+/-) HLA-G при соотношении Е:Т = 4:1 в течение ночи при 37°C. Клетки 721.221 преинкубировали с Fab-фрагментами или полноразмерными интактными антителами против HLA-G в наномолярной концентрации (200 нМ) в течение 60 минут при 37°C. Перед предварительной обработкой антителом клетки 721.221 метили 1:1000 CellTrace Violet (CTV) (Invitrogen) в ФСБ с температурой 37°C.

[00443] После совместной инкубации в течение ночи клетки однократно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), а затем окрашивали 1:2000 необратимым красителем для определения жизнеспособности Fixable Viability Dye eFluor™ 780 (Invitrogen) в течение 30 минут при 4°C.

Клетки повторно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали % погибших клеток 721.221 с помощью проточно-цитометрического анализа на проточном цитометре BD Celesta. Процент погибших клеток 721.221 определяли путем гейтирования по CTV-положительным клеткам с последующим делением положительной по Fixable Viability Dye части указанных клеток на общее количество положительных по CTV клеток.

[00444] Антитело MEM-G/9 представляет собой коммерчески доступное антитело (см. источник: Fournel et al., Tissue Antigens 200: 55: 510–518 (1999), который полностью, со всеми чертежами, включен посредством ссылки в настоящий документ).

[00445] На фиг. 5A (Fab-фрагменты) и фиг. 5B (интактный IgG) показан эффект на клетки NK1, эндогенно экспрессирующие IL2. Для каждого антитела показан процент мертвых клеток (отмечен на чертежах как уникальный номер клона) наряду с контрольными значениями, соответствующими минимальному и максимальному киллингу в присутствии и в отсутствие HLA-G, соответственно. Как видно на фиг. 5, антитела Группы 1 продемонстрировали наилучшую блокаду протестированных антител.

[00446] На фиг. 5C продемонстрирована дозозависимость блокады опосредованной HLA-G супрессии киллинга NK1 за счет эндогенно экспрессируемого IL2 для специфического Fab-фрагмента против HLA-G Группы 1.

[00447] На фиг. 5D продемонстрирована дозозависимость блокады опосредованной HLA-G супрессии киллинга NK1 за счет сконструированной экспрессии IL4 (сконструированной линией клеток, модифицированной нокаутированием IL2 и ретровирусной трансдукцией для экспрессии IL4) для специфического Fab-фрагмента против HLA-G Группы 1.

Пример 8: Fab-фрагменты антител против HLA-G обращают опосредованную HLA-G супрессию фагоцитоза макрофагами, цитотоксичность НК-клеток и активность CD8⁺ Т-клеток

[00448] Обогащенную по CD14⁺ клеткам популяцию дифференцировали в адгезивные макрофаги путем инкубирования при 37°C с 5% CO₂ в течение 7 дней в полной среде RPMI (сRPMI) с рекомбинантным М-КСФ человека. Клетки собирали через 7 дней, промывали и ресуспендировали в сRPMI. Клетки высевали в 96-луночный круглодонный планшет с

плотностью 50000 клеток/лунку в 50 мкл cRPMI и инкубировали при 37°C, 5% CO₂, перед объединением с целевыми клетками.

[00449] Целевые клетки, состоящие либо из исходных клеток 721.221, либо из 721.221-HLA-G, окрашивали CTV (1:1000) при 37°C в ФСБ, промывали и высевали в cRPMI с плотностью 25 000 клеток на лунку. Затем клетки инкубировали с антителом против CD47 в присутствии или в отсутствие Fab против HLA-G в течение 1 часа при 37°C с 5% CO₂. Затем смесь 721.221 и антитела объединяли с макрофагами и инкубировали либо в течение 2 часов, либо в течение ночи при 37°C с 5% CO₂. Итоговое соотношение макрофагов и целевых клеток 721.221 составляло 2:1. После 2-часового либо ночного инкубирования клетки блокировали промывочным буфером/ BD Fc Block™ /2% сыворотки мыши в течение 20 минут, после чего окрашивали анти- CD11b и красителем для различения живых/мертвых клеток в течение 20 минут. Затем клетки промывали, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали на проточном цитометре BD Fortessa. Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10.

[00450] В формате 2-часового анализа макрофаги анализировали на присутствие CTV в качестве показателя поглощения фагоцитами целевых CTV⁺ клеток. Живые клетки гейтировали по CD11b⁺/CTV⁺ и указывали их количество в процентах от общего количества живых макрофагов. В анализе, проводившемся в течение ночи, оценивали киллинговую активность макрофагов путем измерения абсолютного количества оставшихся живых CTV⁺ клеток на лунку.

[00451] На фиг. 6А приведено сравнение результатов анализа в 2-часовом и ночном формате с использованием антитела против HLA-G (Fab-фрагмента). В ночном анализе были получены результаты, аналогичные результатам 2-часового анализа с прямым измерением фагоцитоза целевых клеток. На фиг. 6В приведены результаты для Fab-фрагментов каждого антитела против HLA-G, которые тестировали в ночном анализе для определения уровня восстановленной фагоцитарной активности.

[00452] Чтобы продемонстрировать, что антитело против HLA-G нейтрализует ингибирование цитотоксичности первичных НК-клеток человека, экспрессирующие HLA-G целевые клетки (721.221-HLA-G) преинкубировали с репрезентативным антителом Группы 1 (Fab-фрагмент), а затем культивировали совместно с первичными (эффекторными) НК-клетками человека от 3 разных доноров в соотношении Е:Т = 4:1 в течение ночи при 37°C.

Перед предварительной обработкой антителом клетки 721.221 метили 1:1000 CellTrace Violet (CTV) (Invitrogen) в ФСБ с температурой 37°C.

[00453] После совместной инкубации в течение ночи клетки однократно промывали в промывочном буфере с температурой 4°C (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), а затем окрашивали а затем окрашивали 1:2000 необратимым красителем для определения жизнеспособности Fixable Viability Dye eFluor 780 (Invitrogen) в течение 30 минут при 4°C. Клетки промывали, ресуспендировали в промывочном буфере и анализировали % погибших клеток 721.221 с помощью проточно-цитометрического анализа на проточном цитометре BD Celesta. Процент погибших клеток 721.221 определяли путем гейтирования по CTV-положительным клеткам с последующим делением положительной по Fixable Viability Dye части указанных клеток на общее количество положительных по CTV клеток.

[00454] Результаты показаны на фиг. 6С. Приведен процент мертвых целевых клеток для антитела Группы 1 (Fab) вместе с контрольными значениями, соответствующими совместным культурам целевых клеток 721.221, экспрессирующих и не экспрессирующих HLA-G (обозначены на фигурах как "HLA-G" и "без HLA-G", соответственно.). Изотипический контрольный Fab (Ctrl Fab) использовали в качестве отрицательного контроля.

[00455] Чтобы продемонстрировать обращение антителом против HLA-G опосредованную HLA-G супрессию цитотоксической функции первичных CD8⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клетки человека, обработанные активатором CD3/CD28 (ImmunoCult™, Stem Cell Technologies), в течение 1 часа смешивали с предварительно обработанными антителом клетками 721.221 (экспрессирующими и не экспрессирующими HLA-G) и совместно культивировали в течение ночи при 37°C. После ночной совместной инкубации добавляли раствор монензина (ThermoFisher) и eFluor 450-CD107a (ThermoFisher); итоговое количество каждого реагента составляло 0,5 мкг/мл для антитела и 2 мкМ для монензина. Аналитическую смесь инкубировали в течение 4 часов.

[00456] После инкубации клетки промывали и окрашивали в ходе нескольких этапов, включавших следующие: (1) окрашивание живых/мертвых клеток с применением красителя Fixable Viability Dye eFluor 780 (ThermoFisher); (2) блокирование Fc буфером для окрашивания (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК), содержащим 6% нормальной сыворотки мыши и 5 мкл блокатора Fc человека Human TruStain FcX™ на образец (Biolegend), в течение 15 минут при 4°C; (3) окрашивание CD8 и ILT2 Alexa Fluor 700-CD8

(Biolegend, клон SK1) и PE-CD85j/ILT2 (Biolegend, клон HP-F1, ThermoFisher); фиксация и пермеабиллизация с применением реагента для фиксации/пермеабиллизации (ThermoFisher); (5) внутриклеточное окрашивание конъюгированным с Brilliant Violet 711 антителом к ИФН- γ (Biolegend, клон 4S.B3) и АФЦ- конъюгированным антителом к ФНО- α (Biolegend, клон MAb11), разведенными в буфере для пермеабиллизации (ThermoFisher) в течение 20 минут при 4°C. После этапов окрашивания клетки промывали, центрифугировали и ресуспендировали в буфере для окрашивания с последующим сбором образцов на проточном цитометре BD Fortessa X-20 с использованием пробоотборника с высокой пропускной способностью.

[00457] Данные FCS анализировали с использованием программного обеспечения для анализа FlowJo версии 10 (FlowJo, LLC). Устанавливали гейты для отбора одиночных клеток, живых клеток и клеток представляющего интерес типа. Популяции CD8⁺ Т-клеток определяли на основании CD8⁺ILT2⁺ или CD8⁺ILT2⁻. Для определения процента клеток, положительных по CD107a, ИФН- γ или ФНО- α , выполняли гейтирование всех популяций CD8⁺ Т-клеток и проводили определение с использованием клеток со всеми флуоресцирующими детектируемыми метками за исключением одной, и нестимулированных клеток.

[00458] Результаты, приведенные на фиг. 6D, демонстрируют, что блокада HLA-G антителом против HLA-G (репрезентативный клон Группы 1) восстанавливала экспрессию CD107a, ИФН- γ и ФНО- α в CD8⁺ ILT2⁺ Т-клетках дозозависимым образом. Эффект от экспрессии HLA-G на целевых клетках или обработки антителом против HLA-G на клетки CD8⁺ILT2⁻ отсутствовал (данные не показаны).

Пример 9: Антитела против HLA-G, селективно связывающие HLA-G и не связывающиеся с классическими антигенами HLA класса I

[00459] Связывание антител с антигенами HLA (97 разных антигенов, охватывающих гаплотипы HLA-A, -B и -C) определяли с использованием комбинированного анализа для скрининга HLA класса I LABScreen Single Antigen (One Lambda). Антитела в концентрации выше 300 нМ инкубировали с покрытыми одним антигеном гранулами LABScreen в буфере для связывания (забуференный фосфатом солевой раствор, 10% ФБС, 2 мМ ЭДТК) в 45 минут в темноте при комнатной температуре, аккуратно встряхивая. Гранулы двукратно промывали 200 мкл 1X промывочного буфера LABScreen в 96-луночной планшете с V-образным дном путем центрифугирования при 1500 g и удаления буфера аспирацией. Затем гранулы инкубировали с ФЭ-конъюгированными вторичными антителами (поликлональное антитело

козы против человека или против мыши в 1X промывочном буфере) в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте при аккуратном встряхивании. После инкубации гранулы двукратно промывали, ресуспендировали в 90 мкл промывочного буфера, а затем переносили в 96-луночный планшет с плоским дном. Захват выполняли на приборе Luminex 100 и выводили данные в виде файла CSV. Результаты на основе значений средней флуоресцентной интенсивности для всех отдельных групп гранул с антигенами HLA сводили в таблицу.

[00460] Антитело 87G представляет собой коммерчески доступное антитело и относится к блокирующим антителам (См. источники: Odum et al., Eur. J. Immunol. 22: 2121–2131 (1991) и Lee et al., Immunity, 591–600 Volume 3, Issue 5 (1995), каждый из которых полностью, со всеми чертежами, включен посредством ссылки в настоящий документ).

[00461] Результаты представлены на фиг. 7. Показаны значения связывания (среднее значение флуоресцентного сигнала) с каждым отдельным антигеном HLA для каждого антитела против HLA-G.

Пример 10: Антитела против HLA-G, которые не связываются с классическими антигенами класса HLA, экспрессируемыми на физиологических уровнях на клетках В-LCL

[00462] Связывание антител с природными белками HLA класса Ia на физиологических уровнях оценивали с помощью проточной цитометрии на совокупности из 28 линий клеток В-LCL (приведены в таблице X). Клетки получали из коллекции клеток Международной рабочей группы по гистосовместимости, включающей фонд линий клеток В-LCL, которые были HLA-типизированы. Клетки держали на среде RPMI-1640 с добавками, содержащей 15% фетальной бычьей сыворотки.

[00463] Для связывания антител антитела против HLA сначала конъюгировали с DyLight 650 (Thermo Fisher) путем мечения первичных аминов через сложноэфирный NHS-фрагмент. Неконъюгированный краситель удаляли, пропуская состав с антителом через смолу для удаления красителя. Эффективность конъюгации составляла от 1 до 3 молей DyLight 650 на моль антитела. Клетки линии В-LCL (в диапазоне от 10 000 до 100 000 клеток на лунку) инкубировали с 300 нМ меченых антител в холодном ФСБ, содержащем 10% ФБС и блокатор Fc человека (BD Biosciences). Через 2 часа при 4°C клетки двукратно промывали в холодном промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК) с последующим сбором образцов инструментом BD FACS Celesta. Для оценки общей

экспрессии HLA класса I, антитело ко всем HLA класса I, клон W6/32, конъюгированной с ФИТЦ, инкубировали отдельно с каждой индивидуальной линией клеток. Все линии клеток были выражено положительно по экспрессии класса I (данные не показаны). Данные экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10. Гейтирование проводили на живых синглетных клетках с применением DAPI для различения живых/мертвых клеток. Для каждой линии клеток B-LCL показано среднее геометрическое значение MFI.

Таблица X

Идентификатор ИHW	Альтернативный ID	Пол	Этническая принадлежность / Группа населения	Использование в ИHW	HLA A*		HLA B*		HLA Cw*	
ИHW09367	LCK		Азиаты	13	0203	1102	4601	380201	0702	1202
ИHW09458	FH70EY	М		13	3002	6802	0801	5301	0401	07
ИHW09383	FH9	М	Другое	13	2402	3303	4801	44032	0801	0701
ИHW09397	DUG150		Неизвестно	13	02	680101	5802	4501	0602	1601
ИHW09057	TEM	М	Евреи	10, 12	6601		3801		1203	
ИHW09010	AMA	М	Алжирцы	10, 12	6802		5301		0401	
ИHW09436	FH48	М	Белые европейцы	13	2402	0201	4427	070201	070201	0704
ИHW01167	1413-1090	М	Белые европейцы	СЕРН	680102	0201	0801	4402	0701	0501
ИHW01075	1344-8354	Ж	Белые европейцы	СЕРН	2402	0301	4001	5101	030401	0102
ИHW01185	1416-1337	М	Белые европейцы	СЕРН	0205	2501	4901	4402	0701	0501
ИHW09431	FH43	М	Афроамериканцы	13	3001	3301	5301	8101	04	08
ИHW01124	1362-8563	М	Белые европейцы	СЕРН	0201	2902	3501	4403	0401	1601
ИHW01133	1362-8572	Ж	Белые европейцы	СЕРН	2902	2601	4403	4402	1601	0501
ИHW01092	1346-8603	М	Белые европейцы	СЕРН	0201	1101	0702	3501	0702	0401
ИHW09371	ISH4		Азиаты	13	0218	1101	1501	4601	0102	040101
ИHW09433	FH45	М	Азиаты	13	1101	02	3802	4101	0702	17
ИHW09380	FH6	М	Латиноамериканцы	13	2402	2901	2702	0705	1505	020202
ИHW09411	FH29	Ж	Латиноамериканцы	13	0201	2902	1516	440301	1402	1601
ИHW09401	TER-259		Белые/американские индейцы, США	13	3201	6802	0801	44020101	0102	07
ИHW09398	FH18	Ж	Афроамериканцы	13	3601	7401	5301	5703	0401	0701
ИHW09382	FH8	Ж	Афроамериканцы	13	110101	3402	8201	270502	0302	0102
ИHW01026	1332-8257	Ж	Белые европейцы	СЕРН	0301	3001	3501	0702	0401	0702
ИHW09409	FH27	М	Коренные американцы	13	310102	3401	350101	380201	0401	0702
ИHW09452	FH64		Неизвестно	13	02	3201	44	1801	05	07

ИHW01028	1332–8259	Ж	Белые европеоиды	СЕРН	0301	0301	3501	2705	0401	02020 2
ИHW01061	1341–8465	Ж	Белые европеоиды	СЕРН	0201	68010 2	0702	0702	0702	0702
ИHW01099	1347–8434	М	Белые европеоиды	СЕРН	2501	0101	0801	1501	0701	0602
ИHW01136	1362–8575	М	Белые европеоиды	СЕРН	0101	1101	0702	5101	0702	1502

[00464] Результаты показаны на фиг. 8. Уровни связывания представлены в виде средних геометрических значений интенсивности флуоресценции. Клетки отрицательной по классу I линии клеток 721.221, экспрессирующие или не экспрессирующие HLA-G, использовали в качестве контрольных.

Пример 11: Критически важные аминокислотные детерминанты HLA-G, необходимые для связывания антитела к HLA-G

[00465] Клетки LCL 721.221, транзистентно экспрессирующие различные точечные мутанты HLA-G, получали с применением системы трансфекции Neon® Transfection System (ThermoFisher Scientific). Клетки трансфицировали 1 мкг плазмиды на каждую точечную мутацию в формате реакции 10 мкл. Клетки культивировали в течение 72 часов перед окрашиванием антителами против HLA-G.

[00466] Клетки LCL 721.221 (экспрессирующие различные точечные мутанты или вариант с обменом домена, где первичная последовательность аминокислот, кодирующая домен альфа-3, была заменена на аналогичную последовательность из HLA-A*1101), инкубировали с каждым антителом (100 нМ) в промывочном буфере (забуференный фосфатом солевой раствор, 2% ФБС, 2 мМ ЭДТК) в течение 60 минут при 4 °С. Затем клетки промывали холодным промывочным буфером и инкубировали флуоресцентно меченым вторичным антителом при 4°С в течение 30 минут. Пронумерованные антитела инкубировали с 1:500 меченым R-фикоэритрином антителом козы против IgG человека (Jackson ImmunoResearch). W6/32 инкубировали с 1:500 Alexa Fluor 488 антителом козы против IgG мыши (Jackson ImmunoResearch). MEMG/9 (Invitrogen) предварительно конъюгировали с аллофикоцианином. После инкубации с вторичным антителом клетки промывали и ресуспендировали в холодном промывочном буфере перед анализом с помощью проточной цитометрии на инструменте BD Celesta. Данные для образцов экспортировали в виде файлов FCS и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo v10. Как показано на фиг. 9, мутация остатков 195, 197 и/или 198 приводит к утрате связывания антителами против HLA-G группы 1, что свидетельствует о критической важности указанных остатков, хотя и маловероятно, что

они представляют собой единственные детерминанты для связывания антитела группы 1. Интересно, что биохимическая группа, определенная в Octet как группа 1a (фиг. 2B), может быть дополнительно подразделена на основании либо чувствительности к мутации остатка 197 (например, 38379), либо мутации остатка 198 (например, 38410)

[00467] На фиг. 9A представлена оценка связывания антител к HLA-G с различными формами HLA-G после сайт-направленного мутагенеза. На фиг. 9B приведены репрезентативные гистограммы для связывания антитела с каждым из трех точечных мутантов (P195S, Y197A, Y197H, E198A).

Пример 12: Ингибирование роста опухоли антителом против HLA-G, обладающим и не обладающим эффекторной функцией, в модели ксенотрансплантата на мышах с применением клеток 721.221, экспрессирующих HLA-G

[00468] Мышам NOD/SCID имплантировали подкожно в правый бок 10 млн экспрессирующих HLA-G клеток 721.221 в матригеле. На 29 день после имплантации мышей случайным образом распределяли в группы на основе объема опухоли и дозировали внутрибрюшинно 300 мкг либо эффектор- компетентного антитела IgG1 против HLA-G человека (hIgG1 WT), либо такого же антитела против HLA-G с мутациями в Fc-домене, нейтрализующими взаимодействия с Fc-рецептором (hIgG1_AAA), или оставляли без лечения. Вторую дозу антитела вводили через три дня. Данные, представленные на фиг. 10, отражают процент изменения объема опухоли через шесть дней после проведения первоначального лечения. Указанные результаты демонстрируют, что антитело против HLA-G может ингибировать рост опухолей, экспрессирующих HLA-G, задействуя зависимые от Fc-рецептора эффекторные механизмы, которые могут включать антитело-зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) или фагоцитоз (АЗКФ).

Пример S: Последовательности

[00469] В таблице S приведены последовательности, упоминаемые в настоящем документе.

Таблица S. Последовательности.

SEQ ID NO:	Область	Схема/Клон	Последовательность
1	CDR-H1	Chothia	GGSISSSDY
2	CDR-H1	Chothia	GGSISSSST
3	CDR-H1	Chothia	GGSISSSDT
4	CDR-H1	Chothia	GGSISSADN
5	CDR-H1	Chothia	GGSVSSSST
6	CDR-H1	Chothia	GYSISSGY
7	CDR-H1	Chothia	GYSILSGY
8	CDR-H1	Chothia	GYSISSGH
9	CDR-H1	Chothia	GYSISSGF
10	CDR-H1	Chothia	GFTFDNY
11	CDR-H1	Chothia	GFTFSDY
12	CDR-H1	Chothia	GFTFSSS
13	CDR-H1	Chothia	GGSISSSN
14	CDR-H1	Chothia	GGSISSSSY
15			
16			
17			
18	CDR-H1	Kabat	SSDYWG
19	CDR-H1	Kabat	SSSTYWA
20	CDR-H1	Kabat	SSSTYWG
21	CDR-H1	Kabat	SSDTYWG
22	CDR-H1	Kabat	SADNYWG
23	CDR-H1	Kabat	SSSTYWS
24	CDR-H1	Kabat	SGYYWG

25	CDR-H1	Kabat	SGYYWF
26	CDR-H1	Kabat	SGHYWI
27	CDR-H1	Kabat	SGFYWT
28	CDR-H1	Kabat	SGYYWL
29	CDR-H1	Kabat	SGHYWT
30	CDR-H1	Kabat	NYAMH
31	CDR-H1	Kabat	DYYMS
32	CDR-H1	Kabat	SSAMA
33	CDR-H1	Kabat	SSNWS
34	CDR-H1	Kabat	SSSYYWG
35			
36			
37			
38	CDR-H2	Chothia	YYSGS
39	CDR-H2	Chothia	SSSGS
40	CDR-H2	Chothia	HHS GA
41	CDR-H2	Chothia	HYS GS
42	CDR-H2	Chothia	AYS GS
43	CDR-H2	Chothia	SYNAL
44	CDR-H2	Chothia	YHSGS
45	CDR-H2	Chothia	YHSAS
46	CDR-H2	Chothia	SARAGI
47	CDR-H2	Chothia	ASSGSV
48	CDR-H2	Chothia	SGSGIT
49	CDR-H2	Chothia	SYSGS
50	CDR-H2	Chothia	SSSGST
51			

52			
53			
54	CDR-H2	Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
55	CDR-H2	Kabat	SISSSGSTYYNPSLKS
56	CDR-H2	Kabat	SIHHSYGATYYNPSLKS
57	CDR-H2	Kabat	SIHYSYGSTLYNPSLKS
58	CDR-H2	Kabat	SIHYSYGSTYYNPSLKS
59	CDR-H2	Kabat	GIAYSGSTYYNPSLKS
60	CDR-H2	Kabat	SISYNALTYYNPSLKS
61	CDR-H2	Kabat	SIYHSGSTYYNPSLKS
62	CDR-H2	Kabat	GIYHSASTAYNPSLKS
63	CDR-H2	Kabat	GIYHSGSTYYNPSLKS
64	CDR-H2	Kabat	AIYHSGSTVYNPSLKS
65	CDR-H2	Kabat	GIYHSGSTAYNPSLKS
66	CDR-H2	Kabat	AISARAGITYYADSVKG
67	CDR-H2	Kabat	YIASSGSVIYYADSVKG
68	CDR-H2	Kabat	TISGSGITTWYADSVKG
69	CDR-H2	Kabat	EIYHSGSTNYNPSLKS
70	CDR-H2	Kabat	SISYSGSTYYNPSLKS
71	CDR-H2	Kabat	YISSSGSTIYYADSVKG
72			
73			
74			
75			
76	CDR-H3		GVRRAVPFDY
77	CDR-H3		GIARAVPFYD
78	CDR-H3		GPKRAVPFDY

79	CDR-H3		GVRRAVPFVD
80	CDR-H3		GVRRAVPFQR
81	CDR-H3		GTRRAVPFDY
82	CDR-H3		GVRRAVPFAD
83	CDR-H3		GIRRAVPFDY
84	CDR-H3		GQFRAVPFDY
85	CDR-H3		GGTHTYSRGPM DV
86	CDR-H3		GGTHTYSRGPF DV
87	CDR-H3		GGTPIYSRGPL DV
88	CDR-H3		GGGQTYSRGPL DV
89	CDR-H3		GGGATYSRGPL DV
90	CDR-H3		GGTHTYSRGPL DV
91	CDR-H3		GGTVKYSRGPL DV
92	CDR-H3		GGQVTYSRGPL DV
93	CDR-H3		GGEVTYSRGPL DV
94	CDR-H3		RIGYSYGTAPPF DV
95	CDR-H3		HGTPRAFDI
96	CDR-H3		GSRHLNAFNR
97	CDR-H3		GVYHYDPYGMDV
98	CDR-H3		TELGKMHFDY
99	CDR-H3		GSPRYMQD
100	CDR-H3		HSSLGTHNWFD P
101	CDR-H3		EGALSYSWLAAFD I
102			
103			
104			
105	CDR-L1		RASQSVSSSYLA

106	CDR-L1		GASQSVSSDYLA
107	CDR-L1		QASQAVSSNYLA
108	CDR-L1		GASQSVSSAFLA
109	CDR-L1		RASQSVSSTYLA
110	CDR-L1		QASQSVSSSYLA
111	CDR-L1		KASQAVSSSYLA
112	CDR-L1		EASQSVSSSYLA
113	CDR-L1		EASQSVSASYLA
114	CDR-L1		EASQSVSSAYLA
115	CDR-L1		RVSQSVSDAYLA
116	CDR-L1		EVSQSVSASYLA
117	CDR-L1		RASQSVSSAYLA
118	CDR-L1		RASNAVSSSYLA
119	CDR-L1		RASQSINSWLA
120	CDR-L1		AASQGISSDLA
121	CDR-L1		RASQDISTYLN
122	CDR-L1		RSSQSLLSNGYNYLD
123	CDR-L1		RASQSISSYLN
124	CDR-L1		RASQSVSSNLA
125			
126			
127			
128	CDR-L2		GASSRAT
129	CDR-L2		GAYSLAT
130	CDR-L2		GASARAT
131	CDR-L2		GASSREA
132	CDR-L2		GASNRAA

133	CDR-L2		GASSRQD
134	CDR-L2		GASNRAT
135	CDR-L2		DASSRAS
136	CDR-L2		DASTRAT
137	CDR-L2		GASDRAN
138	CDR-L2		GASYRAT
139	CDR-L2		DASSLES
140	CDR-L2		SASSTQS
141	CDR-L2		DAFNLET
142	CDR-L2		LGSNRAS
143	CDR-L2		GASRRAT
144	CDR-L2		AASSLQS
145	CDR-L2		GASTRAT
146			
147			
148			
149	CDR-L3		QQAVHSPYT
150	CDR-L3		QWAVHSPYT
151	CDR-L3		QQVVHSPYT
152	CDR-L3		QQTVHSPYT
153	CDR-L3		QQAIHSPYT
154	CDR-L3		QQHSSYPPT
155	CDR-L3		QQHSLYPPT
156	CDR-L3		QQFSSYPPT
157	CDR-L3		QQVSSYPPT
158	CDR-L3		QQHSIYPPT
159	CDR-L3		QQYDSHIT

160	CDR-L3		QQAYLYPIT
161	CDR-L3		QQLPFLPIT
162	CDR-L3		MQALGGPWT
163	CDR-L3		QQYVSDPIT
164	CDR-L3		QQVGSSPIT
165	CDR-L3		QQSHLVPRT
166	CDR-L3		QQANHHPPFT
167			
168			
169			
170	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSS
171	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWAWIRQPPGKGLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIARAVPFDYWGQGLVTVSS
172	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHHSYGATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGLVTVSS
173	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFVDWGQGLVTVSS
174	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNTQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFQRWGQGLVTVSS
175	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGPWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSS
176	VH		QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSS

177	VH		QLQLQESGPGLVKLPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGTRRAVPFDYWGQGTTLVTVSS
178	VH		QLQLQESGPGLVKLPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFADWGQGTTLVTVSS
179	VH		QLQLQESGPGLVKLPSETLSLTCTVSGGSVSSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFADYWGQGTTLVTVSS
180	VH		QLQLQESGPGLVKLPSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGTTLVTVSS
181	VH		QLQLQESGPGLVKLPSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGIRRAVPFDYWGQGTTLVTVSS
182	VH		
183	VH		QVQLQESGPGLVKLPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPMDVWGQGTTVTVSS
184	VH		QLQLQESGPRLVKLPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGHTYSRGPFVDVWGQGTTVTVSS
185	VH		LVQLQESGPGLVKLPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGGTPIYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
186	VH		QVQLQESGPGLVKLPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
187	VH		QVQLQESGPGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
188	VH		QVQLQESGPGLVKLPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL

			KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
189	VH		QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
190	VH		QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
191	VH		QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
192	VH		QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGEVTYSRGPLDVWGQGTTVTVSS
193	VH		EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKGLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC ARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTTVTVSS
194	VH		QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYIASSGSVIYYADSV KGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYC ARHGTPRAFDI WGQGTTVTVSS
195	VH		EVQLLES GGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKGLEWVSTISGSGITTWYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFN RWGQGTTVTVSS
196	VH		QVQLQESGPGGLVKP SGTLSLTCAVSGGSISSS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHYDPYGM DVWGQGTTVTVSS
197	VH		QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS SYYWGWIRQPPGKGLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGTTLTVTVSS
198	VH		QLQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGTTLTVTVSS
199	VH		QVQLVESGGGLVKP GGSRLS CAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSV

			KGRFTISRDNALCNSLYLQMNLSLRAEDTAVYY CARHSSLGTHNWFDPWGQGLVTVSS
200	VH		QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYPNSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC AREGALSYSWLAAFDIWGQGMVTVSS
201			
202			
203			
204	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIK
205	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCGASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYSLATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQWAVHSP YTFGGGTKVEIK
206	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
207	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCGASQSVSSA FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
208	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCRASQSVSST YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSREAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVHSP YTFGGGTKVEIK
209	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIHSP YTFGGGTKVEIK
210	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCQASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK
211	V _L		EIVLTQSPGTLSSSPGERATLSCKASQAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRQDGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK

212	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIK
213	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
214	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSYP PTFGGGTKVEIK
215	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIK
216	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERAALSCRVSQSVSDA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIK
217	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEVSQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
218	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
219	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSIYP PTFGGGTKVEIK
220	V _L		EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIK
221	V _L		DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSINSW LAWYQQKPGICAPKLLISDASSLESGVPSRFS GSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQQYDSHI TFGGGTKEIK
222	V _L		DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCAASQGISSD LAWYQQKPGICAPKLLIYSASSTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAYLYP ITFGGGTKVEIK

223	V _L		GVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISTY LNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNLETGVPSRFSG SGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQLPFLPI TFGGGTKVEIK
224	V _L		DIVMTQSPPLSLPVTPEGEPASISCRSSQSLHLS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMA LGGPWTFGGGTKVEIK
225	V _L		EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSDP ITFGGGTKVEIK
226	V _L		EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVGSPP ITFGGGTKVEIK
227	V _L		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHLVP TFGGGTKVEIK
228	V _L		EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANHHPP FTFGGGTKVEIK
229			
230			
231			
232	IGG1AAAHC	33343	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS DYYWGWRQPPGKLEWIGSIYSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKIIQFSLKLSVTAADTAVY YCARGVRRVPPFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPIDTL MISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISICAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
233	IGG1AAAHC	37268	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWAWIRQPPGKLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNIQFSLKLSVTAADTAV

			YYCARGIARAVPFDYWGQGT LVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
234	IGGI AAA HC	37269	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS STYWGWIRQSPGKLEWIGSIHHS GATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
235	IGG1 AAA HC	37271	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHYS GSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFVDWGQGT LVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
236	IGG1 AAA HC	37272	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKLEWIGSIHYS GSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFQRWGQGT LVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

			EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
237	IGG1 AAA HC	37277	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS DTYGSWIRQPPGKGPWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
238	IGG1 AAA HC	38373	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYGSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKSC DKTHHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSGDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL PGK
239	IGG1 AAA HC	38375	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYGSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGTRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKSC DKTHHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISICAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

240	IGG1 AAA HC	38379	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFADWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
241	IGG1 AAA HC	38381	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
242	IGG1 AAA HC	38383	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
243	IGG1 AAA HC	38386	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNIQFSLKLSSVTAADTAVY YCARGIRRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPKS

			CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
244	IGG1 AAA HC	37273	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWIROPFGKLEWIGSIHSGSTLYNPS LKSRTISVDTICNQFSLKLSVTAADTAVY YCARGQFRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GICEYKCKVSNICALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
245	IGG1 AAA HC	33361	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIROPFGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGHTYISRGPMVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKICVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
246	IGG1 AAA HC	35624	QLQLQESGPRLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIROPFGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGHTYISRGPFVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT

			VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
247	IGG1 AAA HC	38410	LVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGTPIYSRGPLDVWGQGTTVTSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
248	IGG1 AAA HC	38418	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGTTVTSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKL\TQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
249	IG G1 AAA HC	38420	QVQLQESGPGGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGTTVTSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
250	IGG1 AAA HC	38421	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDT SICNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGGTHTYSRGPLDVWGQGTTVTSSASTKG

			<p>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK</p>
251	IGG1 AAA HC	38422	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK</p>
252	IGG1 AAA HC	38424	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK</p>
253	IGG1 AAA HC	38425	<p>QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKGLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKICVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPID TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE</p>

			PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
254	IGG1 AAA HC	38426	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSILSG YYFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSICNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGGEVTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDDKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
255	IGG1 AAA HC	37323	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKGLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTITVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDDKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
256	IGG1 AAA HC	38389	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYIASGSGVIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHGTGRAFDIWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
257	IGG1 AAA HC	38358	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKGLEWVSTISGSGITTWYADSV

			KGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFN RWGQGT TVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVICDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDKICVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
258	IGG1 AAA HC	33303	QVQLQESGPGLVKPSGTL SLTCAVSGGSISSS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHYDPYGM DVWGQGT TVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDICKVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
259	IGG1 AAA HC	33342	QLQLQESGPGLVKPSSETL SLTCTVSGGSISSS SYYWGWIRQPPGKLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
260	IGG1 AAA HC	33299	QLQLQESGPGLVKPSSETL SLTCTVSGGSISSS DYYWGWIRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGT LVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPICDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

			AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
261	IGG1 AAA HC	33351	QVQLVESGGGLVLPKGGSLRLSCAASGFTFSDYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSSLGTHNWFDPWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKICTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
262	IGG1 AAA HC	33357	QVQLQESGPGGLVLPKSETLSLTCVAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGALSYSWLAAFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTICVDDKKEPKKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
263			
264			
265			
266	IGG4 HC	33343	QLQLQESGPGGLVLPKSETLSLTCVSGGSISSSDYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

			CKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
267	IGG4 HC	37268	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS STYWAWIRQPPGKGLEWIGSISSSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGIARAVPFYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
268	IGG4 HC	37269	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS STYWGWIRQSPGKGLEWIGSIHHS GATYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGPKRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
269	IGG4 HC	37271	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYS GSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNTQFSLKLSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFVDWGQGLTVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPICDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTT PPVLDS DGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
270	IGG4 HC	37272	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSA DNYWGWIRQPPGKGLEWIGSIHYS GSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFQRWGQGLTVTVSSASTKGPSV

			FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
271	IGG4 HC	37277	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWRQPPGKGPWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
272	IGG4 HC	38373	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYWSWIRQPPGKGLEWIGGIAYSSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNIQFSLKLSVTAADTAV YYCARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
273	IGG4 HC	38375	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYWSWIRQPPGKGLEWIGSISYNALTYNPS LKSRVTISVDTSKNIQFSLKLSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

			NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
274	IGG4 HC	38379	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYWSWIRQPPGKLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSICNQFSLKLSVTAADTAVY YCARGVRRAVPFADWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKICDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
275	IGG4 HC	38381	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSS STYWSWIRQPPGKLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY CARGVRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV SSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY CKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
276	IGG4 HC	38383	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS STYWSWIRQPPGKLEWIGGIAYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKITQFSLKLSVTAADTAVY YCARGTRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
277	IGG4 HC	38386	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWIRQPPGKLEWIGSIHYSGSTLYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVY CARGIRRAVPFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS

			WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTXYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKICDTLMISR TPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLSDGSSFLLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
278	IGG4 HC	37273	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS DTYWGWIROPFGKLEWIGSIHSGSTLYNPS LKSRTISVDT SICNTQFSLKLSSVTAADTAV YYCARGQFRAVPFDYWGQGLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTXYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLSDGSSFLLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
279	IGG4 HC	33361	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIROPFGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPMVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTXYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLSDGSSFLLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
280	IGG4 HC	35624	QLQLQESGPRLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIROPFGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPFVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTXYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLSDGSSFLLYSRLTVDK

			SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
281	IGG4 HC	38410	LVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTPIYSRGPLDVWGQGT'TVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS'VV TVPSSSLGKT'YTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPIDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG PGK
282	IGG4 HC	38418	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKDQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGQTYSRGPLDVWGQGT'TVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKT'YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPIDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY YTLPPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG PGK
283	IGG4 HC	38420	QVQLQESGPGGLVKPPETLSLTCAVSGYSISSG HYWIWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGGATYSRGPLDVWGQGT'TVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKT'YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
284	IGG4 HC	38421	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYYSRGPLDVWGQGT'TVTVSSASTKGP

			SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
285	IGG4 HC	38422	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG FYWTWIRQPPGKLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGHTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
286	IGG4 HC	38424	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWLWIRQPPGKLEWIGGIYHSASTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGTVKYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
287	IGG4 HC	38425	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG HYWTWIRQPPGKLEWIGAIYHSGSTVYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGGQVTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT

			LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG K
288	IGG4 HC	38426	QVQLQESGPGLVKPKSETLSLTCAVSGYSILSG YYWFWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGSTAYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC ARGGEVTYSRGPLDVWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKICDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSP GK
289	IGG4 HC	37323	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDNY AMHWVRQAPGKLEWVSAISARAGITYYADSV KGRFTISRDNSICNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARRIGYSYGTAPPFDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL PGK
290	IGG4 HC	38389	MSWIRQAPGKLEWVSYIASSGSVIYYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RHGTPRAFDIWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
291	IGG4 HC	38358	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSS AMAWVRQAPGKLEWVSTISGSGITTWYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKGSRHLNAFNRWGQGTITVTVSSASTKGPSVF

			PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVSNGKLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
292	IGG4 HC	33303	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCAVSGGSISS NWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSL KSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC ARGVYHDPYGMVWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTICVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL LPPSQEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
293	IG G4 HC	33342	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS SYYWGWRQPPGKLEWIGSISYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARTELGKMHFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV WNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
294	IG G4 HC	33329	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISS DYYWGWRQPPGKLEWIGSIIYSGSTYYNPS LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CARGSPRYMQDWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTICNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

			QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
295	IGG4 HC	33351	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDY YMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSV KGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARHSSLGTHNWFDPWGQGTLLTVVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTITCIVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
296	IGG4 HC	33357	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSG YYWGWIRQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYC AREGALSYSWLAAFDIWGQGMVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTITCIVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
297			
298			
299			
300	LC	33343	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
301	LC	37268	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

			QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
302	LC	37269	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
303	LC	37271	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
304	LC	37272	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
305	LC	37277	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCGASQSVSSD YLAWYQQKPGQAPRLLIYGAYSLATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQWAVHSP YTFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKH VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
306	LC	38373	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
307	LC	38375	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCGASQSVSSA FLAWYQQKPGQAPRLLIYGASARATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIK.RTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKH VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
308	LC	38379	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSST YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSREAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS

			GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
309	LC	38381	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCQASQAVSSN YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAIIHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
310	LC	38383	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCQASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
311	LC	38386	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCQASQAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRQDGIIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
312	LC	37273	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAVHSP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
313	LC	33361	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
314	LC	35624	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
315	LC	38410	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSCEASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRAAGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP

			PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
316	LC	38418	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCASQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
317	LC	38420	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASTRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
318	LC	38421	EIVLTQSPGTLISLSPGERAALSCRVSQSVSDA YLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRASGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVSSYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
319	LC	38422	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCAVSQSVSAS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
320	LC	38424	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSA YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
321	LC	38425	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASDRANGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSIYP PTFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
322	LC	38426	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASNAVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASYRATGIPDRFS

			GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHSLYP PTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
323	LC	37323	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSW LAWYQQKPGKAPKLLISDASSLESGVPSRFG SGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYDSHIT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSICDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
324	LC	38389	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCAASQGISSD LAWYQQKPGKAPKLLIYSASSTQSGVPSRFG SGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAYLYPI TFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
325	LC	38358	GVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISTRY LNWYQQKPGKAPKLLIYDAFNLETGVPSRFG SGSGTDFTFTISLQPEDIATYYCQQLPFLPI TFGGGTICVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
326	LC	33303	DIVMTQSPSLPVTPEPASI SCRSSQSLLS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMA LGGPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSICDSTYSLSTLTLSKADY EKHICVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
327	LC	33342	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYVSDP ITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
328	LC	33299	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSS YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVGSPP ITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAIQVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

329	LC	33351	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHLVPR TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSYSLSSLTTLTKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
330	LC	33357	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANHHPP FTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYSLSSLTTLTKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
331			
332			
333			
334	Fc для IGG1		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
335	Fc-область для IGG4		ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
336	Каппа область для LC		RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
337		hHLA-G1	MVVMAPRTFLLLSGALTLETETWAGSHSMRYF SAAVSRPGRGEPRIAMGYVDDTQFVRFDSDS ACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQ TDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMI GCDLG

			SDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAA DTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWL HRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEAT LRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVOLVE TRPAGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLMLRWKQSSLPTIPIMGIVAGLVVLA VVTGAAVA AVLWRKSSD
338		hHLA-G5	MVVMAPRTLFLLLSGALTLETETWAGSHSMRYF SAAVSRPGRGEPRIAMGYVDDTQFVRFSDS ACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQ TDRMNLQTLRGYYNQSEASHTLQWMI GCDLG SDGRLLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAA DTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWL HRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEAT LRCWALGFYPAEIILTWQRDGEDQTQDVOLVE TRPAGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLMLRWSKEGDGGIMSVRESRSLSEDL
339		Яванский макак, HLA-AG	MAVMAPRTLLLVLVLSGVLALTQPRAGSHSMRYF YTAVSRPGRGQPRFIAVG YVDDTQFVRFSDA ESPRMEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNMKTATQ TYQANLRTLLRYYNQSEAGSHTFOKMYGCDLG PDGRLLRGYEQFAYDGRDYIILNEDLRSWTAA DMAAQNTQRKWEAAGAAEQHRTYLEGECLEWL RRYLENGKETLQRADPPKTNVTHHPVSDYEAT LRCWALGFYPAEITL TWQRDGEETEDTELVE TRPTGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPKPLTLRWEPSQSTILIVGIIAGLVLLGT VVTGAVVA AVMWRRKS
340		Макак-резус HLA- AG	MAVMAPRTLLLVLVLSGVLALTQTRAGSHSMRYF YTSMSRPGRGQPRFIAVG YVDDTQFVRFSDA ESPRMEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNMKTATQ TYRENLRTLLRYYNQSEAGSHTIQKMYGCDLG PDGRLLRGYEQFAYDGRDYIALNEDLRSWTAA DMAAQFTQRKWEAAGAAEQHRTYLEGECLEWL RRYLENGKETLQRADPPKTNVTHHPVSDYEAT LRCWALGFYPAEITL TWQRDGEETEDTELVE TRPTGDGTFOKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHE GLPEPLTLRWEPSQSTILIVGIIAGLVLLGT VVTGAVVA AVMWRRKSSDR
341		ECD hHLA-G с сигнальным пептидом	MVVMAPRTLFLLLSGALTLETETWAGSHSMRYF S AAVSRPGRGEPRIAMGYVDDTQFVRFSDSA C PRMEPRAPWVEQEGPEYWEETRNTKAHAQT D R MNLQTLRGYYNQSEASHTLQWMI GCDLGS D R LLRGYEQYAYDGKDYALNEDLRSWTAADTAA Q ISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYL E N

			GKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWAL G FYPAEIIILTWQRDGEDQTQDVELVETRPAGDG T FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLML R W
342		ECD hHLA-G без сигнального пептида	GSHSMRYFSAAVSRPGRGEPFRFIAMGYVDDTQ FVRFSDSACSACPRMEPRAPWVEQEGPEYWEET RNTKANAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQ WMIGCDLGS DGRLLRGYEQYAYDGKDYALNE DLRSWTAADTAAQISKRKCEANVAEQRRAYL EGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHH PVFDYEATLRCWALGFYPAEIIILTWQRDGEDQ TQDVELVETRPAGDGT FQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPEPLMLRW

Эквиваленты

[00470] Описание, приведенное выше, может охватывать несколько отдельных изобретений с независимой полезностью. Хотя каждое из указанных изобретений было раскрыто в его предпочтительной форме (или формах), конкретные варианты реализации, раскрытые и проиллюстрированные в настоящем документе, не должны быть истолкованы как ограничивающие, поскольку возможны многочисленные изменения. Объект настоящих изобретений включает все новые и неочевидные комбинации и подкомбинации различных элементов, признаков, функций и/или свойств, описанных в настоящем документе. Приведенная ниже формула изобретения содержит некоторые конкретные комбинации и подкомбинации, рассматриваемые как новые и неочевидные. Изобретения, реализованные в виде других комбинаций и подкомбинаций признаков, функций, элементов и/или свойств, могут входить в объем, заявленный в настоящем документе; в заявках, испрашивающих приоритет на основании настоящей заявки; или в родственных заявках. Такие формулы изобретения, независимо от того, направлены ли они на другое изобретение или на то же самое изобретение, являются ли они более широкими, более узкими, равными или отличными по объему по сравнению с первоначальной формулой изобретения, также рассматриваются как включенные в предмет изобретения, описанный в настоящем документе.

1. Антитело, которое специфически связывается с HLA-G человека (hHLA-G) и способно к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из:

- a) ингибирования иммуносупрессивной функции HLA-G;
- b) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT2;
- c) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT4;
- d) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с KIR2DL4;
- e) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии NK-клеток;
- f) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии цитотоксических Т-лимфоцитов;
- g) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии В-клеток;
- h) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии нейтрофилов;
- i) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии моноцитов;
- j) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии макрофагов;
- k) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии дендритных клеток;
- l) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток;
- m) ингибирования супрессии HLA-G миелоидных клеток;
- n) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии фагоцитоза;
- o) ингибирования опосредованной HLA-G генерации, размножения или функции регуляторных Т-клеток;
- p) ингибирования метастазирования; или
- q) ингибирования роста опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело обладает 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из следующих характеристик:

- a) представляет собой моноклональное антитело;
- b) представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело;
- c) представляет собой биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, диатело или мультивалентное антитело;
- d) относится к типу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или IgM;
- e) представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела;

- f) представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент или Fv-фрагмент; и/или
 - g) представляет собой одноцепочечное антитело, однодоменное антитело или нанотело.
3. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество антитела, которое связывается с hHLA-G и обладает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из следующих характеристик:
- a) ингибирование иммуносупрессивной функции HLA-G;
 - b) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT2;
 - c) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT4;
 - d) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с KIR2DL4;
 - e) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии NK-клеток;
 - f) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии цитотоксических Т-лимфоцитов;
 - g) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии В-клеток;
 - h) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии нейтрофилов;
 - i) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии моноцитов;
 - j) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии макрофагов;
 - k) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии дендритных клеток;
 - l) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток;
 - m) ингибирование супрессии HLA-G миелоидных клеток;
 - n) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии фагоцитоза;
 - o) ингибирования опосредованной HLA-G генерации или размножения регуляторных Т-клеток;
 - p) ингибирование метастазирования; или
 - q) ингибирование роста опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).
4. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п. 1 или п. 2.
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, дополнительно содержащая эффективное количество по меньшей мере чего-либо одного из:

- a) антитела против ILT2;
- b) антитела против ILT3;
- c) антитела против ILT4;
- d) антитела против KIR2DL4;
- e) антитела против HLA-E;
- f) антитела против NKG2A;
- f) антитела против HLA-F;
- f) антитела против PD-L1;
- g) антитела против PD-1;
- h) антитела против CD38;
- i) антитела против CD39;
- j) антитела против CD73;
- k) антитела против рецептора A2A;
- l) антитела против рецептора A2B;
- m) антитела против двойного рецептора A2A/A2B; или их комбинация;
- n) антитела против CD47;
- o) низкомолекулярного ингибитора;
- p) биспецифического рекрутера Т-клеток, и/или средства для CAR-T-клеточной терапии, и/или CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами.
- q) онколитического вируса;
- r) химиотерапевтического средства;
- s) терапевтического средства с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные (усиленные или другие) антитела, такие как антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2 или против CCR4.

6. Фармацевтическая композиция по п. 4 или п. 5, дополнительно содержащая одно или оба антитела из
- a) антитела к иммуноингибирующему рецептору или лиганду и/или
 - b) антитела к иммуностимулирующему рецептору или лиганду.
7. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с полипептидом HLA-G человека или его вариантом с K_D , составляющим менее чем приблизительно 20 нМ.
8. Антитело, которое конкурирует или способно конкурировать за связывание с HLA-G человека с референсным антителом, отличающийся тем, что указанное референсное антитело представляет собой антитело по п. 1.
9. Антитело, которое связывается или способно конкурировать за связывание с HLA-G человека с референсным антителом, отличающееся тем, что указанное референсное антитело связывается с эпитопом в положении 195, 197 и/или 198 SEQ ID NO: 342 на полипептиде HLA-G человека.
10. Антитело по п. 1, содержащие константную область тяжелой цепи человека или ее фрагмент или вариант, и/или константную область легкой цепи, или ее фрагмент или вариант, отличающееся тем, что указанная константная область или ее фрагмент или вариант содержит до 20 консервативно модифицированных замен аминокислот из любой последовательности, представлено в SEQ ID NO: 170–200 и/или SEQ ID NO: 204–228.
11. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL), где V_H и/или V_L содержат 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из следующего:
- a) VHCDR1, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1–14 или SEQ ID NO: 18–34,
 - b) VHCDR2, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38–50 или SEQ ID NO: 54–71,
 - c) VHCDR3, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 76–101,

- d) VLCDR1, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105–124,
- e) VLCDR2, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 128–145, и
- f) VLCDR3, имеющая последовательность, представленную в SEQ ID NO: 149–166.

12. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая вариабельную область тяжелой цепи (VH) и вариабельную область легкой цепи (VL),

где указанная VH включает:

- a) VHCDR1, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1–14 или SEQ ID NO: 18–34,
- b) VHCDR2, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 38–50 или SEQ ID NO: 54–71, и
- c) VHCDR3, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 76–101; и

где VL содержит:

- a) VLCDR1, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 105–124,
- b) VLCDR2, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 128–145, и
- c) VLCDR3, имеющую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 149–166.

13. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая вариабельную область тяжелой цепи (VH) и/или вариабельную область легкой цепи (VL), где указанная VH включает по меньшей мере одну

последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 170–200, а V_L содержит по меньшей мере одну последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 204–228.

14. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по п. 1, п. 12 или п. 13.

15. Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 14.

16. Прокариотическая или эукариотическая клетка-хозяин, содержащая вектор по п. 15.

17. Онколитический вирус, кодирующий нуклеиновую кислоту по любой из пп. 14–16.

18. Способ получения рекомбинантного белка, включающий этапы экспрессии нуклеиновой кислоты по п. 14 или п. 15 в прокариотической или эукариотической клетке-хозяину и извлечение указанного белка из клетки или супернатанта клеточной культуры.

19. Способ лечения субъекта страдающего раком, хронической инфекцией или воспалительным заболеванием, включающий этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антитела по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 3.

20. Способ лечения субъекта, страдающего раком, хронической инфекцией или воспалительным заболеванием, включающий этап введения указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антитела по п. 1 или фармацевтической композиции по п. 3, в комбинации с антителом или фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество:

- a) антитела против ILT2;
- b) антитела против ILT3;
- c) антитела против ILT4;
- d) антитела против KIR2DL4;
- e) антитела против HLA-E;
- 0 антитела против NKG2A
- g) антитела против HLA-F
- h) антитела против PD-L 1;

- i) антитела против PD-1;
- j) антитела против CD38;
- k) антитела против CD39;
- l) антитела против CD73;
- m) антитела против рецептора A2A;
- n) антитела против рецептора A2B;
- o) антитела против двойного рецептора A2A/A2B; и/или их комбинации;
- p) антитела против CD47;
- q) антитела против CTLA-4;
- r) антитела против LAG3;
- s) антитела против TIM-3;
- t) антитела против TIGIT;
- u) антитела против VISTA;
- w) антитела против CD94;
- x) низкомолекулярного ингибитора;
- y) биспецифического рекрутера Т-клеток, средства для CART-терапии, CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами, терапии на основе сконструированных клеток и/или адоптивной Т-клеточной терапии
 - z) онколитического вируса;
 - aa) химиотерапии; и/или
 - ab) терапевтического средства с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторное антитела, такие как антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2 и/или против CCR4.

21. Способ по п. 19 или п. 20, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидный рак.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой гематологический рак.

23. Способ модуляции функции иммунной системы у нуждающегося в этом субъекта, включающий этап приведения в контакт популяции иммунных клеток субъекта с

фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество антитела по п. 1, в условиях, обеспечивающих модуляцию иммунной системой.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что указанный субъект представляет собой субъекта-человека.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанное антитело включает биспецифическое антитело или комплексобразующее антитело.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанное антитело, биспецифическое антитело или комплексобразующее антитело вводят в количестве, достаточном для достижения у указанного субъекта 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из следующего:

- a) ингибирования супрессии иммунитета;
- b) снижения уровней регуляторных Т-клеток;
- c) повышения активности миелоидных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и/или дендритных клеток;
- d) повышения фагоцитарной активности;
- e) ингибирования метастазирования;
- f) ингибирования роста опухоли; и/или
- g) индукции регрессии опухоли.

27. Способ по п. 20, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает одно или более из следующего:

- a) проведение химиотерапии;
- b) проведение лучевой терапии; и/или
- c) введение одного или более дополнительных терапевтических агентов.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов включают один или более иммуностимулирующих агентов.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов содержат антагонист ингибирующего рецептора иммунной клетки.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный ингибирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из IL2, IL3, IL4, KIR2DL4, CTLA-4, PD-1, CD39, CD73, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, TIGIT, B7-H3, B7-H4, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF- β NKG2A и/или иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров (KIR).
31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают агонист костимулирующего рецептора иммунной клетки.
32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный костимулирующий рецептор представляет собой по меньшей мере один из OX40, CD2, CD27, ICAM-1, LFA-1, ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp30, NKp46, NKp80, CD160 и/или лиганда CD83.
33. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают АЗКЦ-компетентное антитело или состоят из АЗКЦ-компетентного антитела, которое включает антитело или состоит из антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2, против CD38 и/или против CCR4.
34. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают цитокин.
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что указанный цитокин представляет собой по меньшей мере что-либо одно из ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 и/или ИЛ-27.
36. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают онколитический вирус.
37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанный онколитический вирус представляет собой вирус простого герпеса, вирус везикулярного стоматита, аденовирус, вирус болезни Ньюкасла, вирус осповакцины или вирус Мараба.

38. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают сконструированную Т-клетку с химерным рецептором антигена.

39. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные один или более иммуностимулирующих агентов включают би- или мультиспецифическое направленное на Т-клетки антитело.

40. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL),

где указанная VH включает 1, 2 или 3 из:

а) VHCDR1, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1–14 или 18–34,

б) VHCDR2, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 54–71, и

с) VHCDR3, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 76–101; и

указанная VL включает 1, 2 или 3 из:

а) VLCDR1, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 105–124,

б) VLCDR2, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 128–145, и

с) VLCDR3, имеющей последовательность аминокислот, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO 149–166.

41. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL),

где VH включает 1, 2 или 3 из:

a) VHCDR1, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1–14 или SEQ ID NO: 18–34,

b) VHCDR2, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 38–50 или SEQ ID NO: 54–71, и

c) VHCDR3, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 76–101; и

V_L включает 1, 2 или 3 из:

a) VLCDR1, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 105–124,

b) VLCDR2, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 128–145, и

c) VLCDR3, имеющей последовательность аминокислот, гомологичную последовательности, представленной в SEQ ID NO: 149–166.

42. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая тяжелую цепь и легкую цепь, отличающиеся тем, что указанная тяжелая цепь содержит одну или более молекул, имеющих последовательность, состоящую из одной из SEQ ID NO: 232–262 или SEQ ID NO: 266–296, а указанная легкая цепь содержит одну или более молекул, имеющих последовательность, состоящую из одной из SEQ ID NO: 300–330.

43. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (HLA-G), содержащая тяжелую цепь и легкую цепь,

a) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 232, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 300;

b) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 233, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 301;

bg) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 293, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 327;

bh) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 294, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 328;

bi) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 295, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 329; или

bj) где тяжелая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 296, а легкая цепь содержит одну или более молекул, каждая из которых имеет последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 330.

44. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая антитело по любому из пп. 40–43.

45. Выделенная молекула антитела, способная к связыванию с HLA-G человека (hHLA-G), содержащая переменную область тяжелой цепи (VH) и переменную область легкой цепи (VL), отличающаяся тем, что указанные VH и/или VL содержат 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из:

a) последовательности VHCDR1, содержащей:

(i) последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-S- Δ_3 - Δ_4 -Y-W- Δ_7 (SEQ ID NO: 18–21, 23 и 34), где Δ_3 представляет собой D или S; Δ_4 представляет собой T или Y; и Δ_7 представляет собой A, G или S;

- (ii) последовательность CDR-H1 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью S-G- θ_3 -Y-W- θ_6 (SEQ ID NO: 24–29), где θ_3 представляет собой F, H или Y; и θ_6 представляет собой F, G, I, L или T;
- (iii) последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-G-S-I-S-S- Ω_7 - Ω_8 - Ω_9 (SEQ ID NO: 1–4 и 13–14), где Ω_7 представляет собой S или A; Ω_8 представляет собой D, S или N; и Ω_9 представляет собой T, N, Y или отсутствует; или
- (iv) последовательность CDR-H1 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью G-F-T-F- κ_5 - κ_6 - κ_7 (SEQ ID NO: 10–12), где κ_5 представляет собой D или s; κ_6 представляет собой D, N или S; и κ_7 представляет собой S или Y,
- b) последовательности VHCDR2, содержащей:
- (i) последовательность CDR-H2 по Kabat, определяемую консенсусной последовательностью β_1 -I- β_3 - β_4 - β_5 - β_6 - β_7 -T- β_9 -Y-N-P-S-L-K-S (SEQ ID NO: 54–65 и 69–70), где β_1 представляет собой A, E, G или S; β_3 представляет собой A, H, S или Y; β_4 представляет собой H, S или Y; β_5 представляет собой N или S; β_6 представляет собой A или G; β_7 представляет собой A, L или S; и β_9 A, N, L, V или Y;
- (ii) последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью Y- ϵ_2 -S- ϵ_4 -S (SEQ ID NO: 38 и 44–45), где ϵ_2 представляет собой H или Y и ϵ_4 представляет собой A или G;
- (iii) последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью α_1 - α_2 -S-G-S (SEQ ID NO: 39, 41–42 и 49), где α_1 представляет собой A, H или S; и α_2 представляет собой S или Y; или
- (iv) последовательность CDR-H2 по Chothia, определяемую консенсусной последовательностью β_1 - β_2 -S-G- β_5 - β_6 (SEQ ID NO: 56–60), где β_1 представляет собой A или S; β_2 представляет собой G или S; β_5 представляет собой I или S; и β_6 представляет собой T или V,
- c) последовательности VHCDR3, содержащей:

- (i) последовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-Y₂-Y₃-R-A-V-P-F-Y₉-Y₁₀ (SEQ ID NO: 76–84), где Y₂ представляет собой I, P, Q, T или V; Y₃ представляет собой A, F, K или R; Y₉ представляет собой A, D, Q или V; Y₁₀ представляет собой D, R или Y; или
- (ii) последовательность CDR-H3, определяемую консенсусной последовательностью G-G-Φ₃-Φ₄-Φ₅-Y-S-R-G-P-Φ₁₁-D-V (SEQ ID NO: 85–93), где Φ₃ представляет собой E, G, Q или T; Φ₄ представляет собой A, H, P, Q или V; Φ₅ представляет собой K или T; и Φ₁₁ представляет собой F, L или M,
- d) последовательности VLCDR1, содержащей:
- (i) последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью φ₁-A-S-Q-φ₅-V-S-S-φ₉-φ₁₀-L-A (SEQ ID NO: 105–112 и 117), где φ₁ представляет собой E, G, K, Q или R; φ₅ представляет собой A или S; φ₉ представляет собой A, D, N, S или T; и φ₁₀ представляет собой F или Y;
- (ii) последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью R-A-S-Q-S-Б₆-Б₇-S-Б₉-L-Б₁₁ (SEQ ID NO: 119 и 123–124), где Б₆ представляет собой I или V; Б₇ представляет собой N или S; Б₉ представляет собой N, W или Y; Б₁₁ представляет собой A или N; или
- (iii) последовательность CDR-L1, определяемую консенсусной последовательностью Γ₁-Γ₂-S-Q-S-V-S-Γ₈-Γ₉-Y-L-A (SEQ ID NO: 113–116), где Γ₁ представляет собой E или R; Γ₂ представляет собой A или V; Γ₈ представляет собой A, D или S; и Γ₁₀ представляет собой A или S,
- e) последовательности VLCDR2, содержащей:
- (i) последовательность CDR-L2, определяемую консенсусной последовательностью ψ₁-A-S-ψ₄-R-A-ψ₇ (SEQ ID NO: 128, 130, 132, 134–138, 143 и 145), где ψ₁ представляет собой D или G; ψ₄ представляет собой A, D, N, R, S, T или Y; и ψ₇ представляет собой A, N, S или T, и
- f) последовательности VLCDR3, содержащей:

(i) последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q- π_2 - π_3 - π_4 -H-S-P-Y-T (SEQ ID NO: 149–153), где π_2 представляет собой Q или W; π_3 представляет собой A, T или V; и π_4 представляет собой I или V;

(ii) последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q- λ_3 -S- λ_5 -Y-P-P-T (SEQ ID NO: 154–158), где λ_3 представляет собой F, H или V; и λ_5 представляет собой I, L или S; или

(iii) последовательность CDR-L3, определяемую консенсусной последовательностью Q-Q- ω_3 - ω_4 - ω_5 - ω_6 -P-I-T (SEQ ID NO: 160–161 и 163–164), где ω_3 представляет собой A, L, V или Y; ω_4 представляет собой G, P, V или Y; ω_5 представляет собой S, L или F; и ω_6 представляет собой D, L, S или Y.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Антитело, которое специфически связывается с HLA-G человека (hHLA-G) и способно к 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из:
 - a) ингибирования иммуносупрессивной функции HLA-G;
 - b) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT2;
 - c) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT4;
 - d) блокирования взаимодействия и/или связывания HLA-G с KIR2DL4;
 - e) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии NK-клеток;
 - f) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии цитотоксических Т-лимфоцитов;
 - g) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии В-клеток;
 - h) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии нейтрофилов;
 - i) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии моноцитов;
 - j) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии макрофагов;
 - k) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии дендритных клеток;
 - l) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток;
 - m) ингибирования супрессии HLA-G миелоидных клеток;
 - n) ингибирования опосредованной HLA-G супрессии фагоцитоза;
 - o) ингибирования опосредованной HLA-G генерации, размножения или функции регуляторных Т-клеток;
 - p) ингибирования метастазирования; или
 - q) ингибирования роста опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что указанное антитело обладает 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из следующих характеристик:
 - a) представляет собой моноклональное антитело;
 - b) представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело;
 - c) представляет собой биспецифическое антитело, мультиспецифическое антитело, диатело или мультивалентное антитело;
 - d) относится к типу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 или IgM;

- e) представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела;
- f) представляет собой Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент или Fv-фрагмент; и/или
- g) представляет собой одноцепочечное антитело, однодоменное антитело или нанотело.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество антитела, которое связывается с hHLA-G и обладает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из следующих характеристик:

- a) ингибирование иммуносупрессивной функции HLA-G;
- b) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT2;
- c) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с ILT4;
- d) блокирование взаимодействия и/или связывания HLA-G с KIR2DL4;
- e) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии NK-клеток;
- f) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии цитотоксических Т-лимфоцитов;
- g) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии В-клеток;
- h) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии нейтрофилов;
- i) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии моноцитов;
- j) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии макрофагов;
- k) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии дендритных клеток;
- l) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии цитолиза и/или пролиферации NK и/или Т-клеток;
- m) ингибирование супрессии HLA-G миелоидных клеток;
- n) ингибирование опосредованной HLA-G супрессии фагоцитоза;
- o) ингибирования опосредованной HLA-G генерации или размножения регуляторных Т-клеток;
- p) ингибирование метастазирования; или
- q) ингибирование роста опухоли за счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) или фагоцитоза (АЗКФ).

4. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по п. 1 или п. 2.

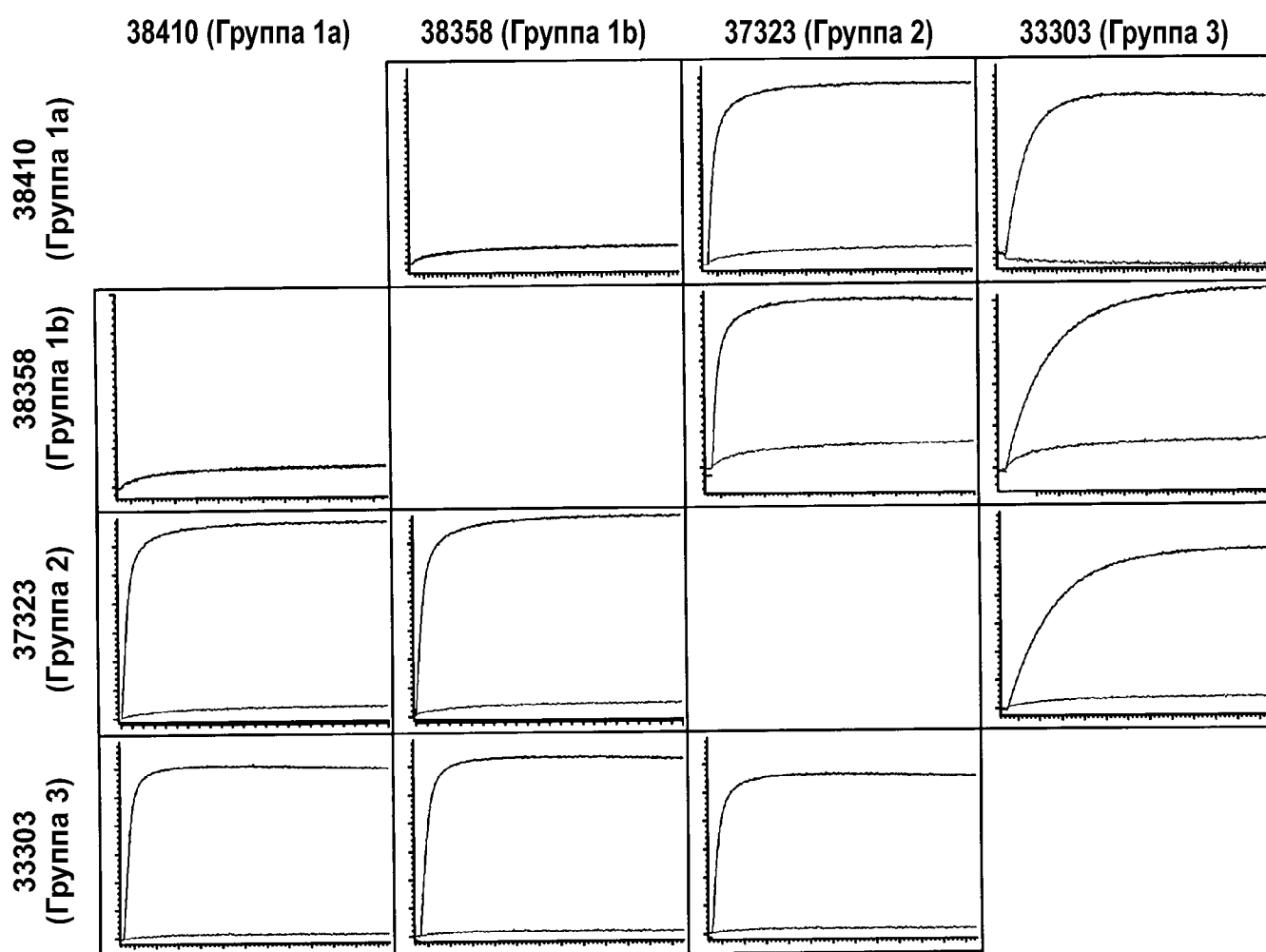
5. Фармацевтическая композиция по п. 4, дополнительно содержащая эффективное количество по меньшей мере чего-либо одного из:

- a) антитела против IL2;
- b) антитела против IL3;
- c) антитела против IL4;
- d) антитела против KIR2DL4;
- e) антитела против HLA-E;
- f) антитела против NKG2A;
- f) антитела против HLA-F;
- f) антитела против PD-L1;
- g) антитела против PD-1;
- h) антитела против CD38;
- i) антитела против CD39;
- j) антитела против CD73;
- k) антитела против рецептора A2A;
- l) антитела против рецептора A2B;
- m) антитела против двойного рецептора A2A/A2B; или их комбинация;
- n) антитела против CD47;
- o) низкомолекулярного ингибитора;
- p) биспецифического рекрутера Т-клеток, и/или средства для CAR-T-клеточной терапии, и/или CAR-NK-клеточной терапии, терапии CAR-макрофагами.
- q) онколитического вируса;
- r) химиотерапевтического средства;
- s) терапевтического средства с функцией АЗКЦ, в котором используются компетентные эффекторные (усиленные или другие) антитела, такие как

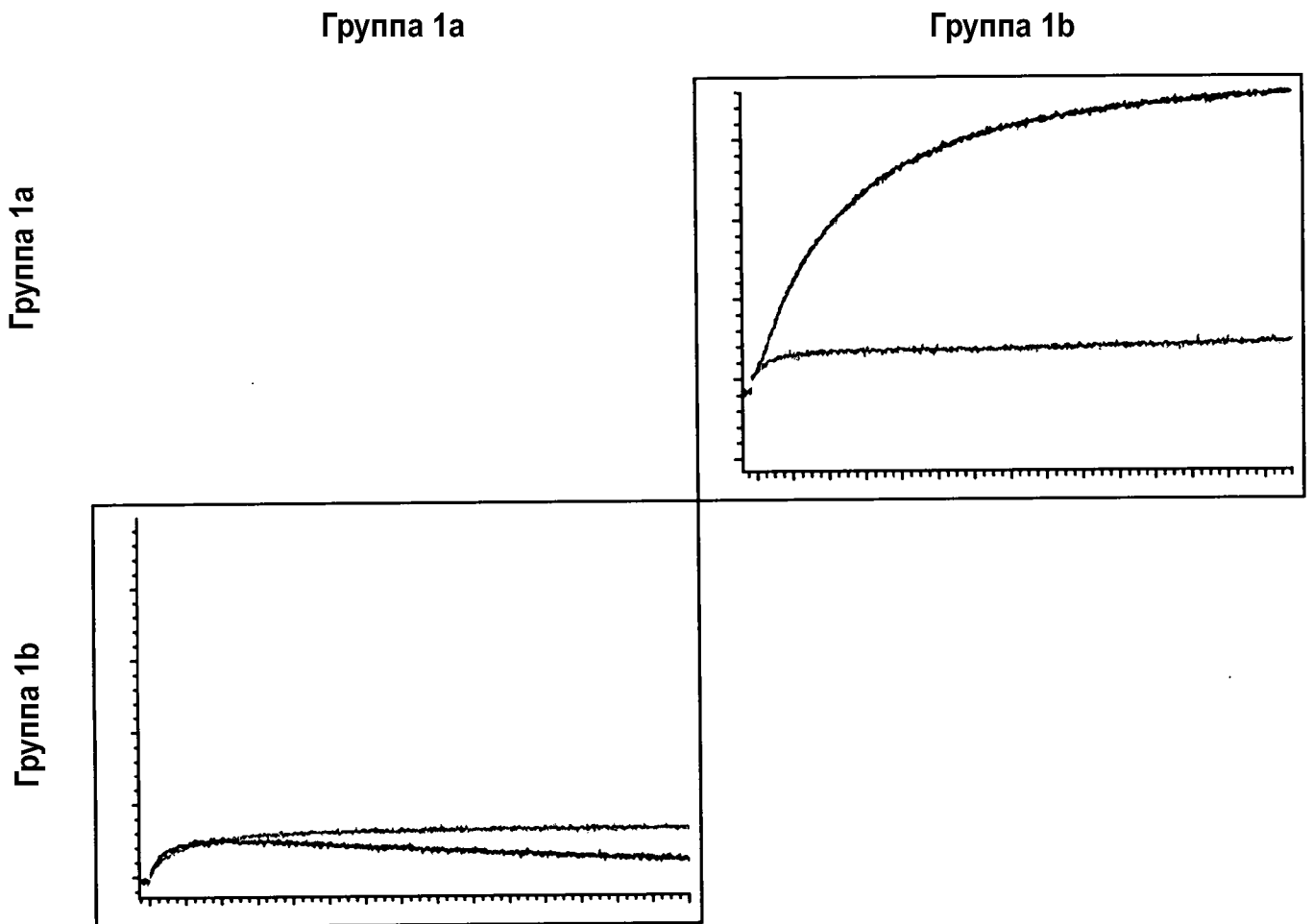
антитела против CD19, против CD20, против рЭФР, против Her2, против SLAMF7, против CD52, против BCMA, против GD2 или против CCR4.

ID Клона	Авидность		Моновалентная аффинность	
	K_D (M)	k_{off} (S ⁻¹)	K_D (M)	k_{off} (S ⁻¹)
38373	1,16E-11	1,18E-05	1,16E-09	4,23E-04
38375	2,14E-11	4,01 E-05	2,83E-09	2,16E-03
38379	1,02E-11	1,61E-05	8,76E-10	4,05E-04
38381	7,17E-12	3,82E-05	1,31E-09	3,41 E-04
38383	2,02E-11	3,82E-05	1,73E-09	1,38E-03
38410	1,53E-11	2,36E-05	1,36E-09	4,12E-04
38418	5,18E-11	3,55E-05	2,22E-09	1,45E-03
38422	5,75E-11	3,86E-05	1,97E-09	1,26E-03
38425	1,52E-11	3,32E-05	1,45E-09	6,74E-04
38426	1,68E-11	2,33E-05	1,01E-09	3,22E-04
37323	6,16E-12	1,57E-05	3,13E-09	1,08E-03
38389	<1,0E-12	<1,0E-07	5,58E-10	2,00E-04
38358	6,02E-12	1,73E-05	1,87E-10	8,35E-05
33351	2,32E-10	1,21E-04	2,08E-07	3,19E-02
33357	1,48E-10	1,50E-05	8,15E-09	2,45E-03
33303	<1,0E-12	<1,0E-07	1,73E-08	2,90E-03
33342	1,73E-09	2,56E-05	H.O.	
33343	1,54E-09	5,43E-03	H.O.	
33299	1,46E-09	7,00E-03	H.O.	
33361	1,17E-08	3,37E-03	H.O.	

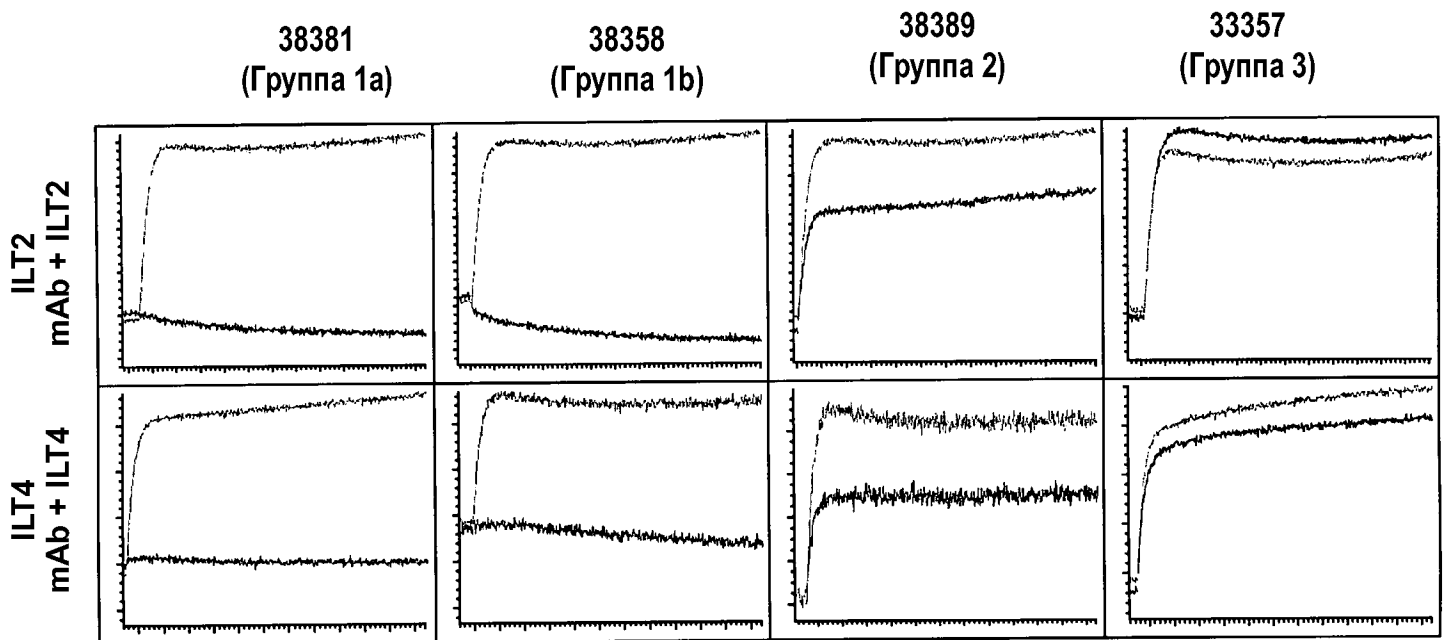
Фиг. 1



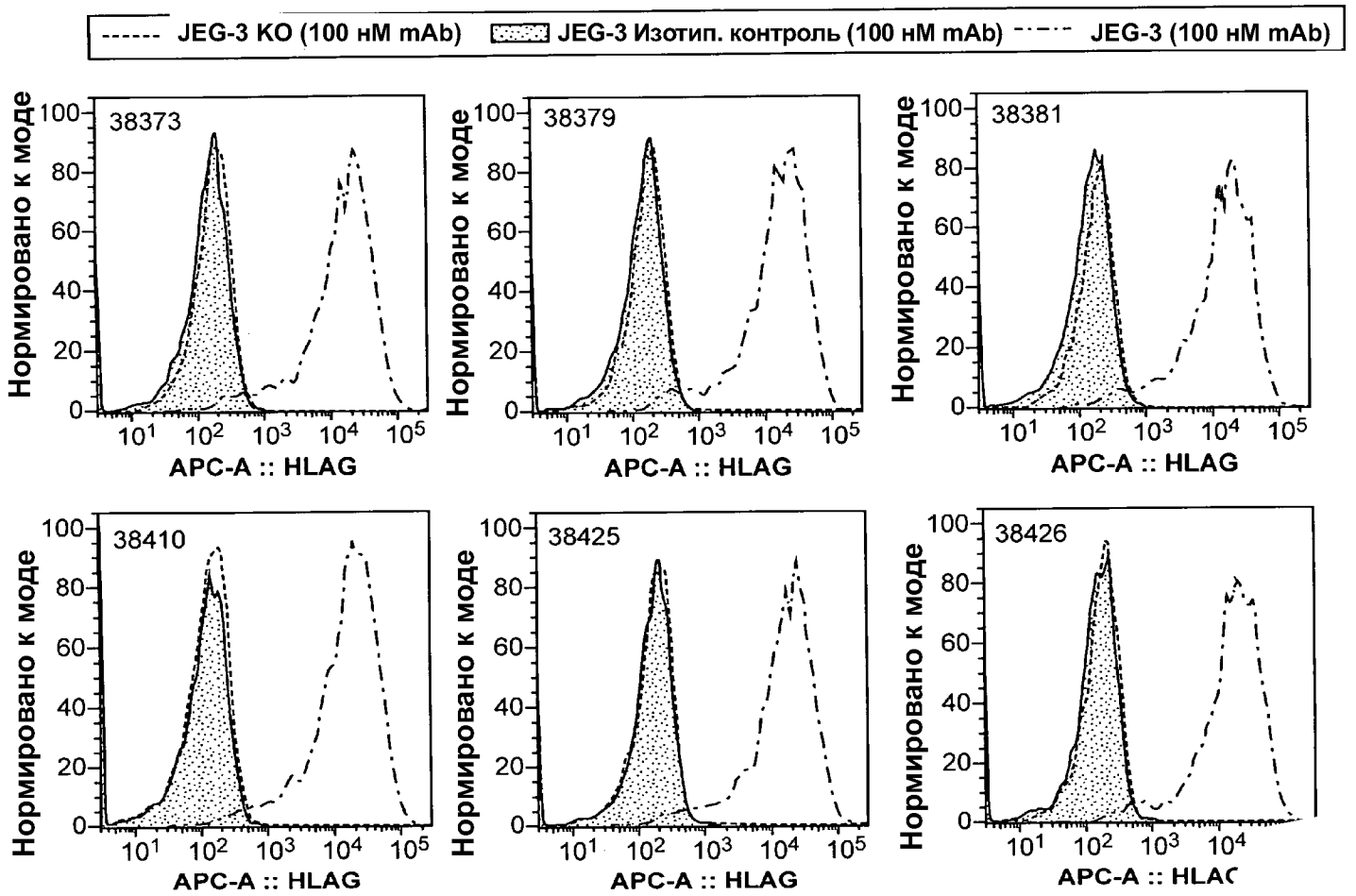
Фиг. 2А



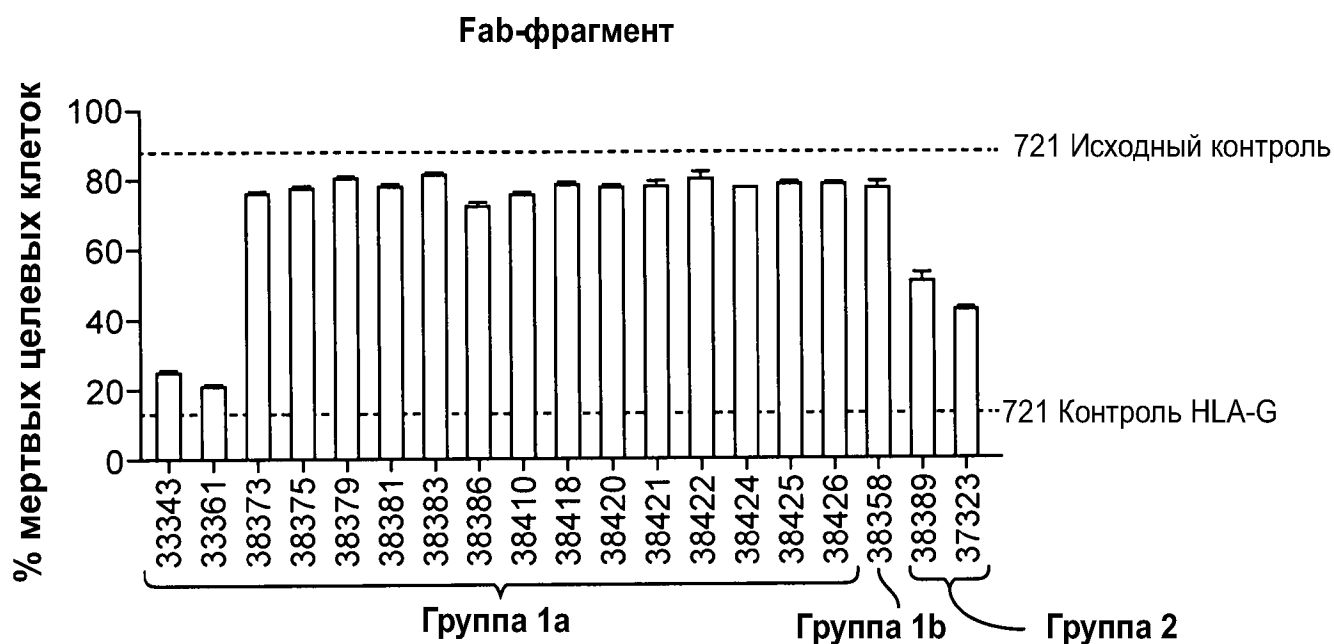
Фиг. 2В



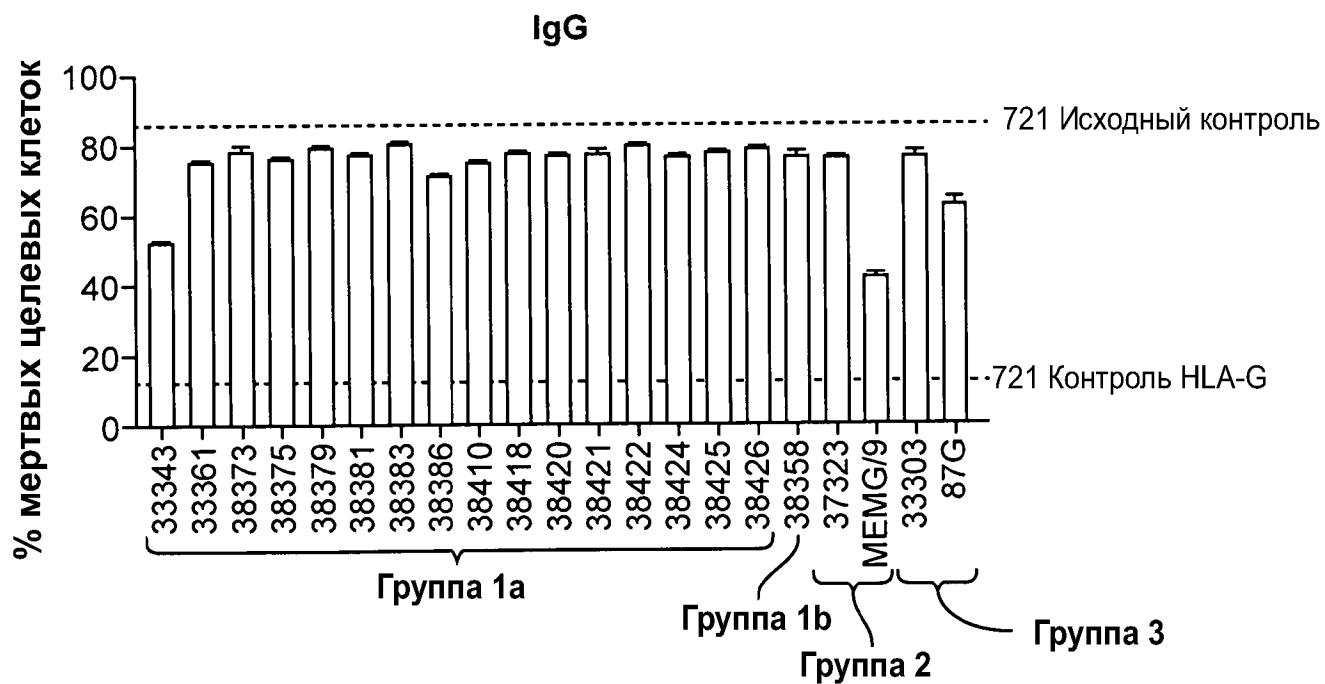
Фиг. 3



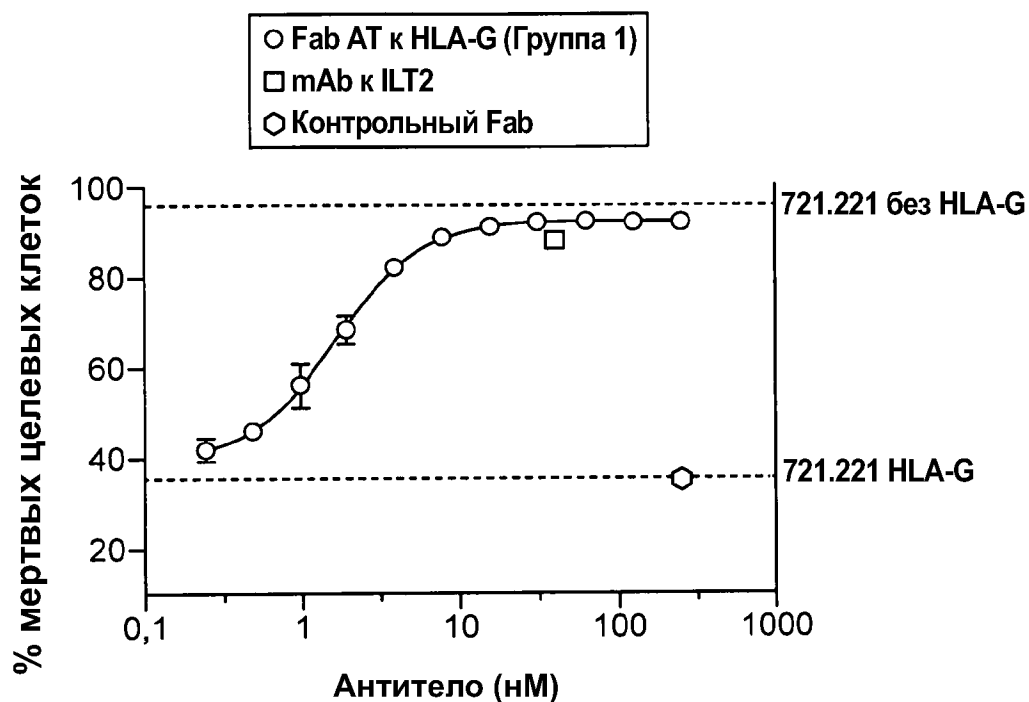
Фиг. 4



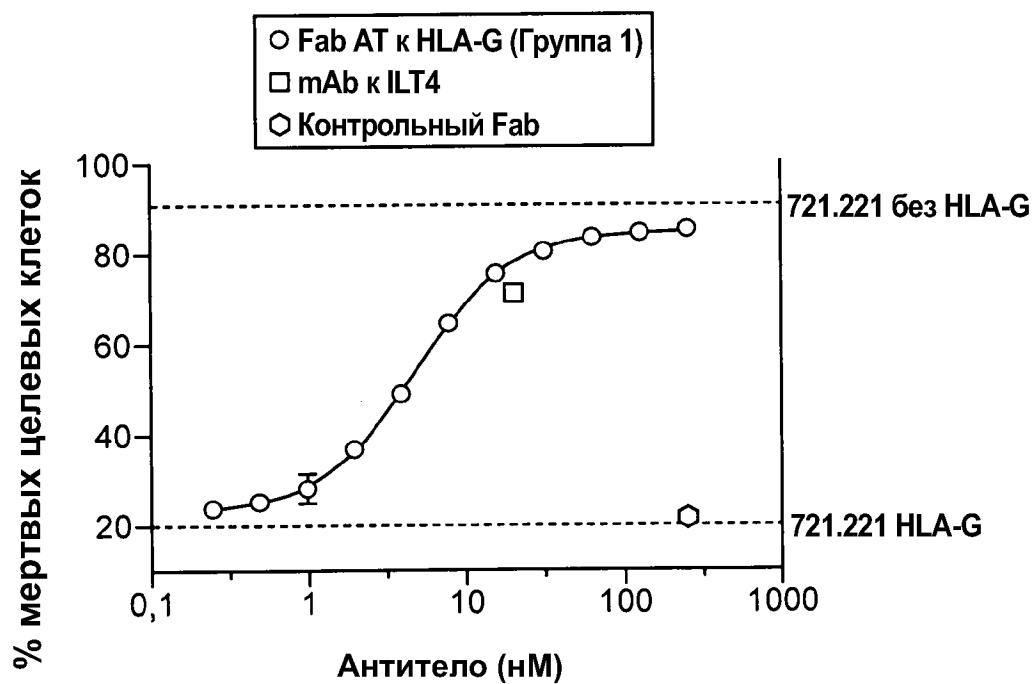
Фиг. 5А



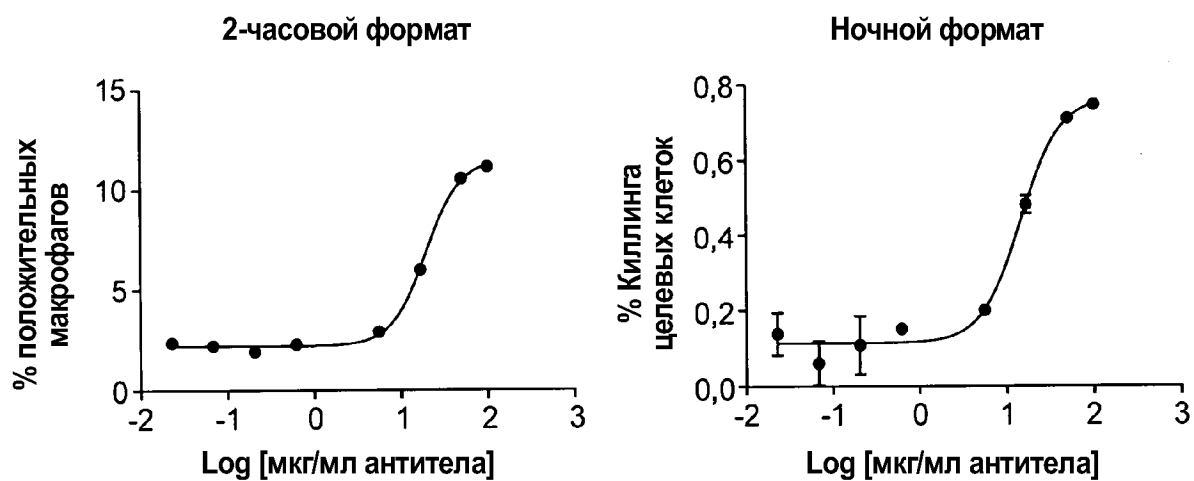
Фиг. 5В



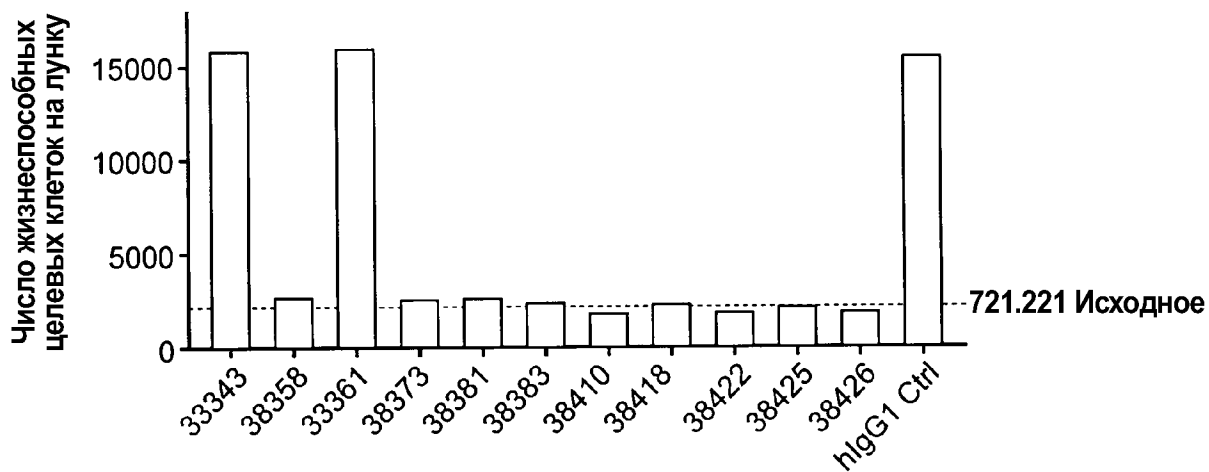
Фиг. 5С



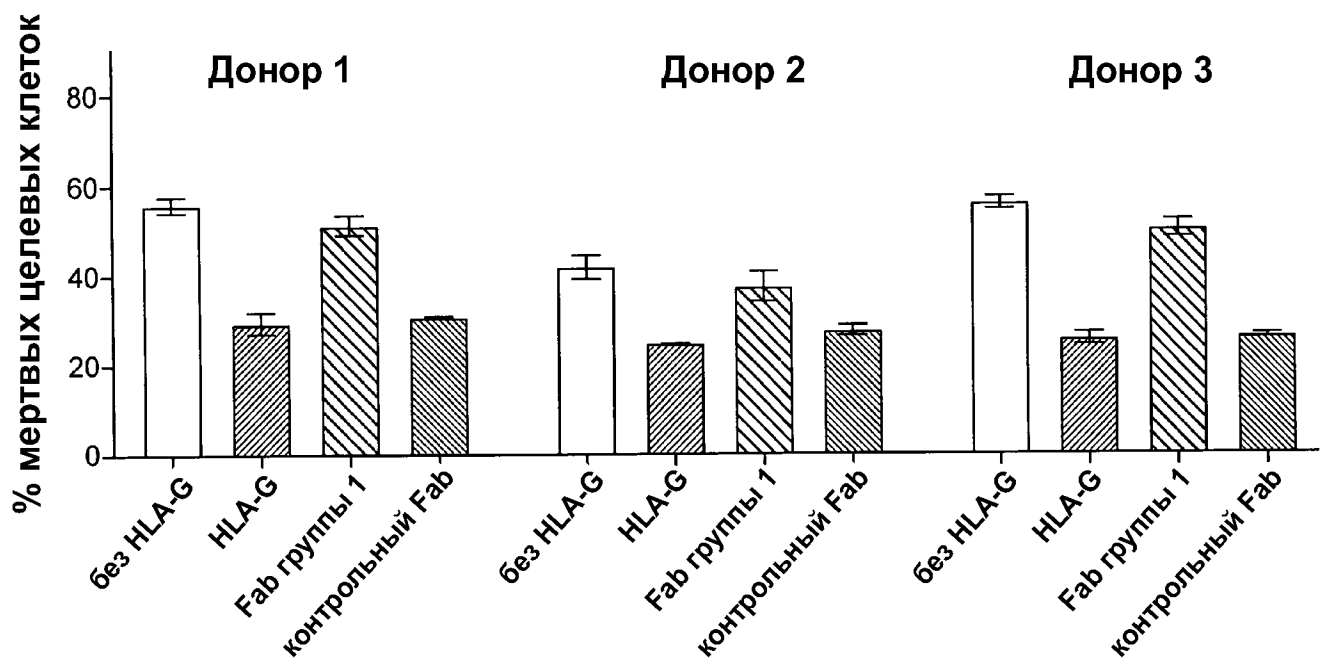
Фиг. 5D



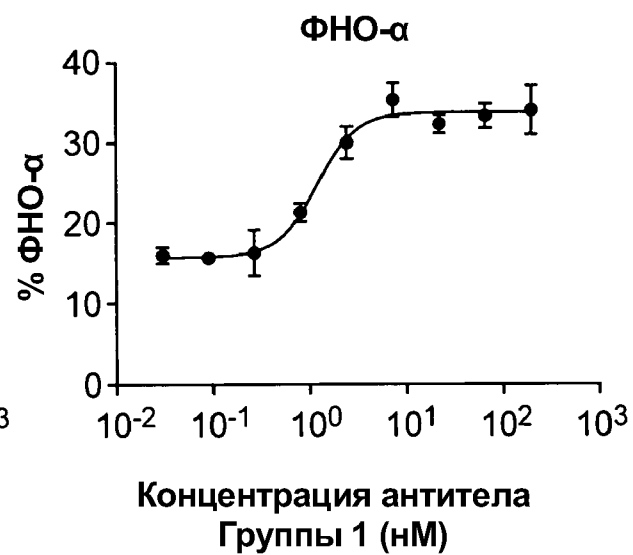
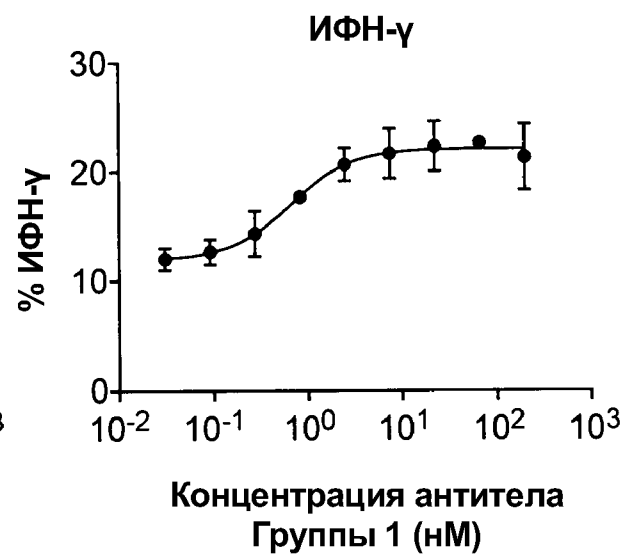
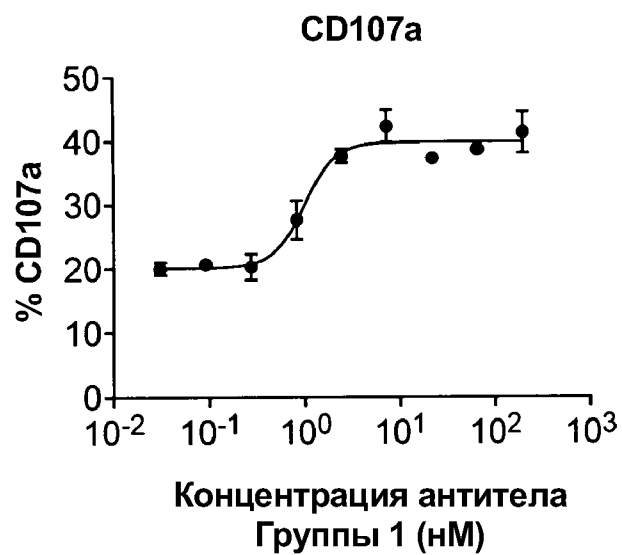
Фиг. 6А



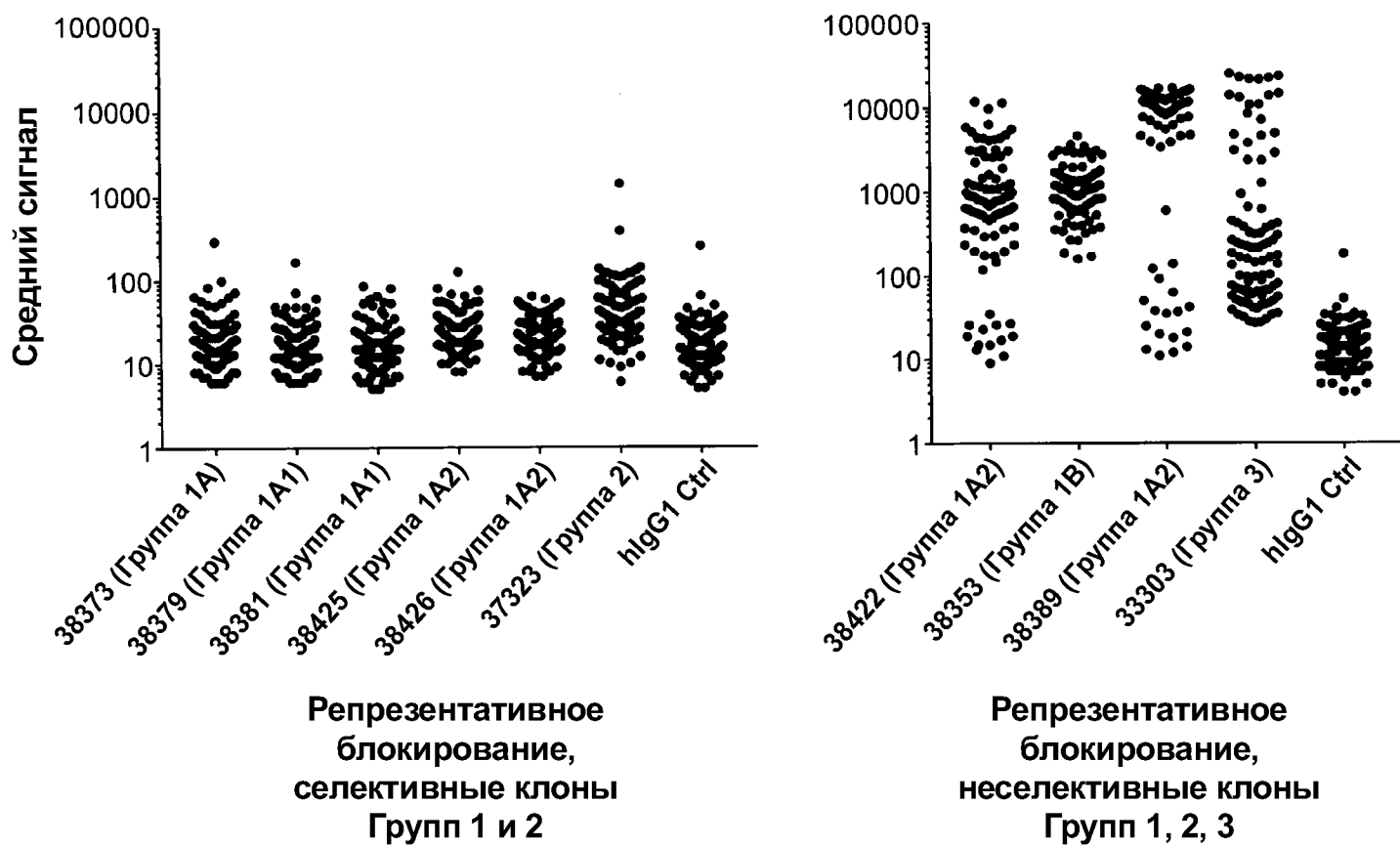
Фиг. 6В



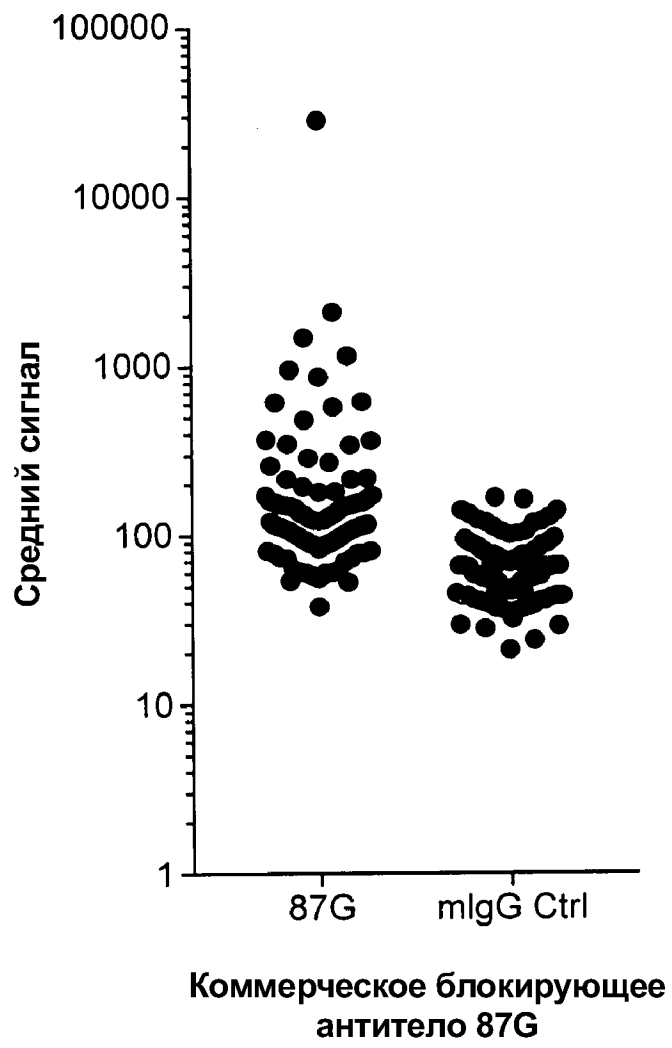
Фиг. 6С



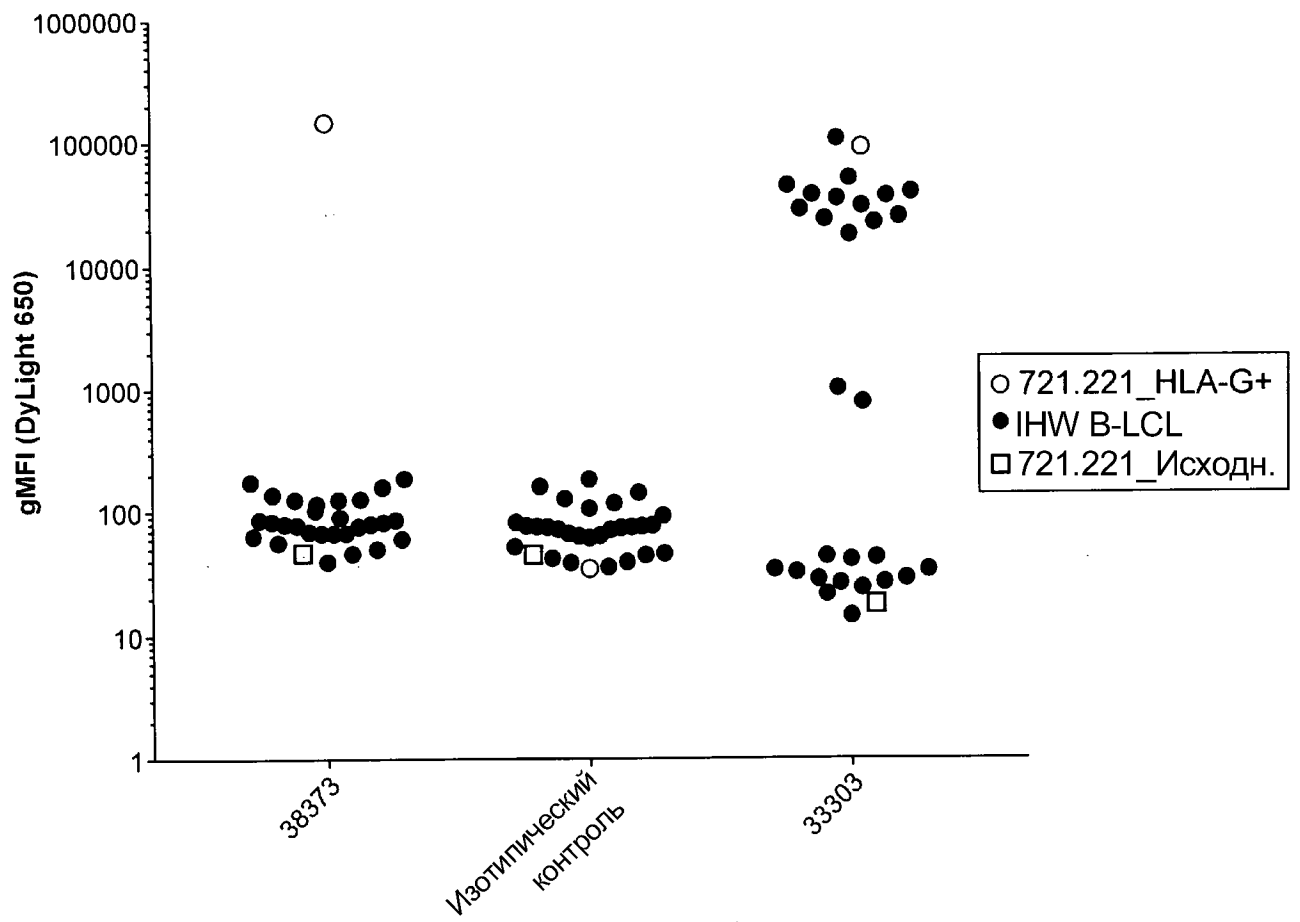
Фиг. 6D



Фиг. 7А

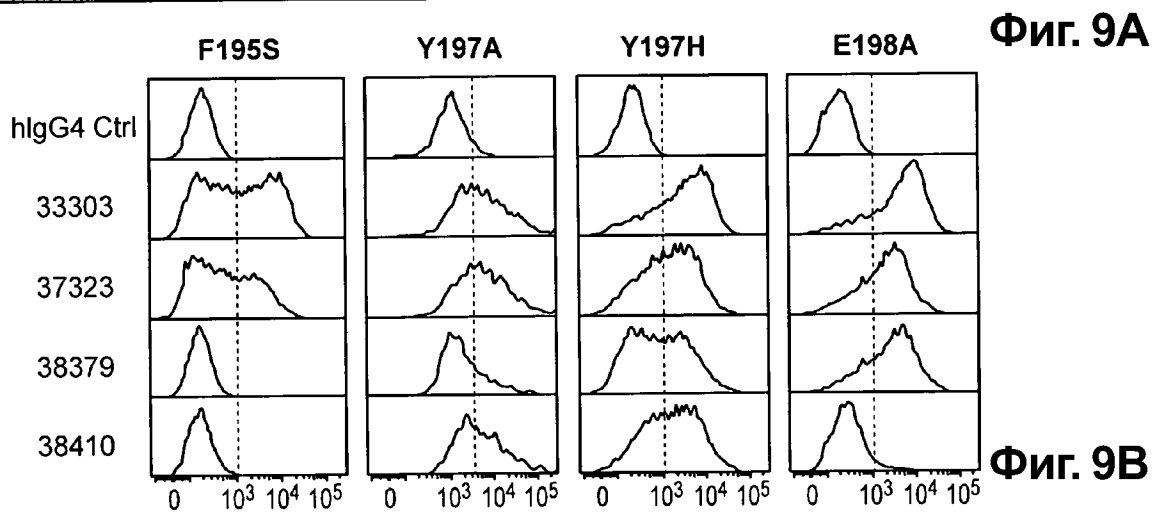


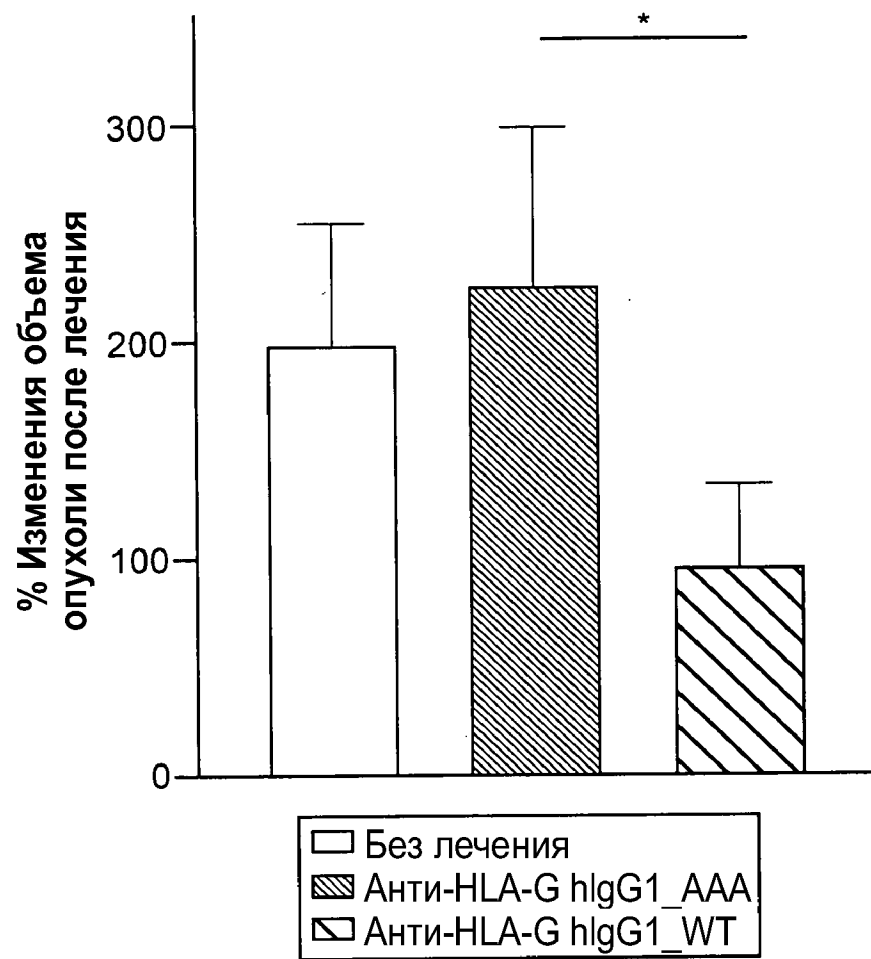
Фиг. 7В



Фиг. 8

Примеры	Группа Octet	Замена альфа 3	R131A/S132A	F195S	D196A	Y197A	Y197H	E198A
MEMG/9		++	++	++	++	+	++	++
W6/32		++	++	++	++	++	++	++
33303	3	++	-	++	++	++	++	++
37323	2	++	++	++	++	++	+	++
38358	1b	-	++	-	++	-	-	Н.П.
38373, 38375, 38379, 38381	1a	-	++	-	++	-	+	+
38410, 38418, 38422, 38426	1a	-	++	-	++	+	+	-





Фиг. 10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 11785100048	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/053158	International filing date (<i>day/month/year</i>) 26 September 2019 (26-09-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 September 2018 (27-09-2018)
Applicant TIZONA THERAPEUTICS		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 5C
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/053158

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/053158

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-11, 14-41, 44, 45(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-45(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/053158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07K16/28 A61P35/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/091580 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 24 May 2018 (2018-05-24) page 2, line 7 - page 6, line 20 page 21, line 5 - page 33, line 23 claims 1-27; examples 1-7	1-45
X	WO 2017/207775 A1 (INVECTYS [FR]) 7 December 2017 (2017-12-07) page 2, line 15 - page 3, line 10 page 4, line 1 - page 5, line 30; figure 1 page 8, line 30 - page 9, line 11 page 14, line 21 - page 15, line 20 page 16, line 6 - page 28, line 7 page 34, line 21 - page 35, line 23 claims 1-16; examples 1-3	1-45
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Date of the actual completion of the international search 7 January 2020	Date of mailing of the international search report 17/03/2020
---------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bayer, Annette
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/053158

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>AIFEN LIN ET AL: "Human Leukocyte Antigen-G (HLA-G) Expression in Cancers: Roles in Immune Evasion, Metastasis and Target for Therapy", MOLECULAR MEDICINE, vol. 21, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01), page 1, XP055365402, WASHINGTON, DC; US ISSN: 1076-1551, DOI: 10.2119/molmed.2015.00083 the whole document, in particular page 788, middle column-page 789, left-hand column, first paragraph;figure 3 -----</p>	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2019/053158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018091580 A1	24-05-2018	AR 110645 A1	17-04-2019
		CN 109952318 A	28-06-2019
		EP 3541840 A1	25-09-2019
		TW 201829463 A	16-08-2018
		WO 2018091580 A1	24-05-2018

WO 2017207775 A1	07-12-2017	AU 2017272875 A1	20-12-2018
		BR 112018074847 A2	26-03-2019
		CA 3025681 A1	07-12-2017
		CN 109563169 A	02-04-2019
		EA 201892793 A1	28-06-2019
		EP 3464364 A1	10-04-2019
		JP 2019528038 A	10-10-2019
		KR 20190044589 A	30-04-2019
		SG 11201810149V A	28-12-2018
		US 2019233520 A1	01-08-2019
		WO 2017207775 A1	07-12-2017
ZA 201808332 B	28-08-2019		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-45(partially)

An antibody that binds specifically to human HLA-G, wherein the antibody is designated 33343 comprising a heavy chain variable region (VH) and a light chain variable region (VL), the VH comprising a VH CDR1 having the sequence set forth in SEQ ID NOs: 1 or 18, a VH CDR2 having the sequence set forth in SEQ ID NOs: 38 or 54, a VH CDR3 having the sequence set forth in SEQ ID NO: 76, and the VL comprising a VL CDR1 having the sequence set forth in SEQ ID NO: 105, a VL CDR2 having the sequence set forth in SEQ ID NO: 128, a VL CDR3 having the sequence set forth in SEQ ID NO: 149, and related subject-matter.

2-31. claims: 1-45(partially)

An antibody that binds specifically to human HLA-G, wherein the antibody comprises a heavy chain variable region and a light chain variable region, is designated 37268, 37269, 37271, 37272, 37277, 38373, 38375, 38379, 38381, 38383, 38386, 37273, 33361, 35624, 38410, 38418, 38420, 38421, 38422, 38424, 38425, 38426, 37323, 38389, 38358, 33303, 33342, 33299, 33351 or 33357, is characterized by all six CDR sequences as disclosed in table S, and related subject-matter, wherein each of said designated antibodies defines an independent invention.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-11, 14-41, 44, 45(all partially)

Present claims 1-11, 14-41, 44,45 relate to an extremely large number of possible antibodies. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the antibodies claimed, see the antibodies defined by at least all of their six CDR sequences in the right order and according to a clear definition disclosed and supported by the present application in example S, table S on pages 169-205. Combinations of CDRs of different antibodies as well as any imaginable variations derivable from the "consensus sequences" recited in claim 45 is not supported nor disclosed by the present application. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of these claims (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The search of claims 1-11, 14-41, 44,45 was restricted to those claimed antibodies which appear to be supported (see sequences of CDRs, VH/VL , HC/LC in table S on pages 169-205).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.