

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393447 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.23(22) Дата подачи заявки  
2022.06.17(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)  
G01N 33/564 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)

## (54) АНТИТЕЛО К IL-36R И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110675925.6

(32) 2021.06.18

(33) CN

(86) PCT/CN2022/099294

(87) WO 2022/262828 2022.12.22

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)

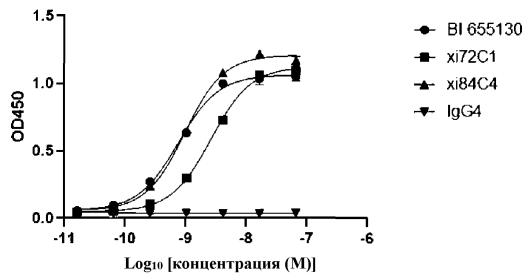
(72) Изобретатель:

Лун Си, Сюй Хунцзян, Ши Вэй, Ван  
Лянлян, Лу Чжэньчжэнь (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Галухина  
Д.В., Алексеев В.В., Буре Н.Н. (RU)

(57) Предложены антитело к IL-36R и его применение. В частности, предложено мышинное, химерное или гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, связывающиеся с IL-36R; также предложены молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая указанное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, а также вектор экспрессии и клетка-хозяин, используемая для экспрессии указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Кроме того, предложены способ получения и применение указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, включающее лечение и предупреждение опосредованных IL-36/IL-36R заболеваний и нарушений.



	BI 655130	xi72C1	xi84C4
EC50	7.611e-010	2.624e-009	9.698e-010

A1

202393447

202393447

A1

## АНТИТЕЛО К IL-36R И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании патентной заявки Китая № 202110675925.6, поданной 18 июня 2021 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме и для всех целей.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к выделенному антителу. В частности, настоящее изобретение относится к выделенному антителу, специфично связывающемуся с IL-36R, или его антигенсвязывающему фрагменту, и способам получения и применения указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Интерлейкин 36 (IL-36) принадлежит к семейству интерлейкинов 1 (IL-1), включающему 3 агонистических цитокина IL-36 $\alpha$  (IL-1F6), IL-36 $\beta$  (IL-1F8) и IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) и 1 ингибирующий цитокин IL-36Ra. Рецептор IL-36 (IL-36R) является корецептором для членов семейства IL-36 и также известен как белок 2, подобный рецептору интерлейкина-1 (IL1RL2), или белок 2, ассоциированный с рецептором IL-1 (IL-1Rtp2). IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  участвуют в активации эффекторных клеток, стимулировании экспрессии воспалительных цитокинов и возникновении воспаления путем связывания с IL-36R и вспомогательным белком рецептора IL-1 (IL-1RACP), активируя сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ядерного фактора каппа В (NF-kB).

IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$  в основном распределены в таких тканях, как кожа, легкие, суставы и кишечный тракт, и могут вырабатываться множеством клеток, таких как моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и кератиноциты; IL-36R в основном распределен в таких тканях, как легкие и придатки яичек. Исследователи впервые обнаружили IL-36 при генерализованном пустулезном псориазе (ГПП) и бляшечном псориазе и наблюдали сверхэкспрессию мРНК IL-36Ra и IL-36 $\gamma$  в очагах ГПП и бляшечного псориаза. Во множестве исследований показана определенная корреляция между IL-36 и псориазом. Например, было обнаружено, что при псориазе IL-36 $\gamma$  ингибирует дифференцировку кератиноцитов и индуцирует воспалительные ответы кератиноцитов через сигнальный путь Wnt; IL-36 $\gamma$  также может способствовать выработке провоспалительных факторов, таких как IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 (Wang et al. (2017), *Int J Med Sci*, 14: 1002-1007); у мышей с дефицитом IL-36R не развивается псориазоподобный

дерматит, индуцированный имиквимодом (Tortola et al. (2012), *J Clin Invest*, 122: 3965-3976). Другая исследовательская группа продемонстрировала, что уровни экспрессии IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\gamma$  повышены в слизистой оболочке кишечника пациентов с ВЗК (воспалительные заболевания кишечника) и могут индуцировать экспрессию хемокинов эпителиальными клетками кишечника, инициировать нисходящие сигнальные пути и индуцировать воспалительные ответы (Nishida et al. (2016), *Inflamm Bowel Dis*, 22: 303-314).

Следовательно, блокирование связывания IL-36 с IL-36R и ингибирование сигнального пути IL-36/IL-36R играет важную роль в лечении различных аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний. Спесолимаб (BI655130) представляет собой моноклональное антитело к IL-36R, разработанное компанией Boehringer Ingelheim для применения при лечении генерализованного пустулезного псориаза (ГПП), ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП), болезни Крона (БК) и атопического дерматита (АД), и в фазе I клинического исследования было продемонстрировано, что он может значительно улучшить симптомы пациентов с ГПП (Bachelez Hervé et al. (2019), *NEJM*, 380: 981-983). Однако в данной области техники также существует потребность в большем количестве антител с улучшенными лечебными свойствами, например, антителе, которое связывается с IL-36R с высокой аффинностью и может эффективно нейтрализовать активность IL-36R.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Согласно настоящему изобретению предложено выделенное антитело, например, мышиное, химерное, гуманизированное или человеческое моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с IL-36R (например, IL-36R человека и обезьяны). В частности, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению способны связываться с IL-36R (например, IL-36R человека и обезьяны) с высокой аффинностью и блокировать взаимодействие IL-36/IL-36R.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению имеет множество применений, включая обнаружение белка IL-36R и лечение или предотвращение соответствующих опосредованных IL-36/IL-36R заболеваний и нарушений, например, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, респираторных заболеваний, метаболических нарушений, рака и т. п.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено выделенное антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие:

- i) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, где

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 85, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 1 или 85, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 2, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 3,

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21 или 86, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 21 или 86, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 22, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 23,

(3) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 45 или 88, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 45 или 88, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 46, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%,

85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 47,

(4) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53 или 89, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 53 или 89, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 54, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 55, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 55, или

(5) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61 или 90, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 61 или 90, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 62, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 63; и/или

ii) CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, где

(1) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 6,

(2) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24 или 87, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 24 или 87, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 25, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 26,

(3) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 48, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 48, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 49, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 49, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 50, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 50,

(4) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 56, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 56, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 57, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на

100% идентичную SEQ ID NO: 57, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 58, или

(5) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 64, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 65, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 66.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи, CDR3 тяжелой цепи, CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, где

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 85, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 1 или 85, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 3, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ

ID NO: 4, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 6,

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21 или 86, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 21 или 86, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 22, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 23, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24 или 87, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 24 или 87, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 25, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 26,

(3) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 45 или 88, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 45 или 88,





представленную в SEQ ID NO: 57, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 57, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 58, или

(5) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61 или 90, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 61 или 90, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 62, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 63, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 64, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 65, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 66.

В некоторых конкретных вариантах осуществления аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 6 представляет собой QQX<sub>2</sub>TTSPYT, где

X<sub>1</sub> = S или Y, и X<sub>2</sub> = F или Y;

и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где

X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = L или Y, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = K или Q.

В некоторых конкретных вариантах осуществления аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 6 представляет собой QXX<sub>2</sub>TTSPYT, где

i) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = F, или

ii) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = Y;

и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где

i) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = L, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = K, или

ii) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = Q.

В некоторых конкретных вариантах осуществления аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 6 представляет собой QXX<sub>2</sub>TTSPYT, где

i) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = F, или

ii) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = Y;

и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, и аминокислотная последовательность вышеуказанной SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где

i) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M, X<sub>5</sub> = H, X<sub>6</sub> = L, X<sub>7</sub> = N, и X<sub>8</sub> = K,

ii) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M, X<sub>5</sub> = H, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = A, и X<sub>8</sub> = Q,

iii) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = Y, X<sub>5</sub> = H, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = A, и X<sub>8</sub> = Q,

iv) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M, X<sub>5</sub> = Y, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = A, и X<sub>8</sub> = Q, или

v) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M, X<sub>5</sub> = H, X<sub>6</sub> = L, X<sub>7</sub> = A, и X<sub>8</sub> = K.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено выделенное антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие: CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67, и/или CDR1

легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(1) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 15;

(2) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 9, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 17;

(3) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 11, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 17;

(4) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 13, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 17;

(5) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 9, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19;

(6) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 11, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19;

(7) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 13, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в вариабельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 19;

(8) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в вариабельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 27, и CDR1 легкой цепи, CDR2



(17) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 35, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 43;

(18) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 37, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 43;

(19) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 51, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 52;

(20) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 59, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 60; или

(21) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в варибельной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 67, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 68.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, где

(1) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 7, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 15,

(2) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 9, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 17,

(3) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 11, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 17,

(4) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 13, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 17,

(5) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 9, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 19,

(6) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 11, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 19,

(7) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 13, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 19,

(8) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 27, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ



ID NO: 27, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 39, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 39,

(9) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 29, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 41,

(10) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 31, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 41,

(11) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 33, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 41,

(12) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,

89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 35, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 41,

(13) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 37, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 41,

(14) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 29, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 43,

(15) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 31, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 43,

(16) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 33, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 43,

(17) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 35, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 43,

(18) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 37, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 43,

(19) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 51, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 51, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 52, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 52,

(20) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 59, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 59, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 60, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 60, или

(21) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 67, и вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную SEQ ID NO: 68.

В некоторых конкретных вариантах осуществления аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35 и 37, могут кодироваться нуклеиновыми кислотами, представленными в SEQ ID NO: 8, 10, 12, 14, 28, 30, 32, 34, 36 и 38, соответственно, и аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41 и 43, могут кодироваться нуклеиновыми кислотами, представленными в SEQ ID NO: 16, 18, 20, 40, 42 и 44, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую вариабельную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, и легкую цепь, содержащую вариабельную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где С-конец вариабельной области тяжелой цепи связан с N-концом константной области тяжелой цепи, а С-конец вариабельной области легкой цепи связан с N-концом константной области легкой цепи. Константная область тяжелой цепи может представлять собой константную область тяжелой цепи IgG1 человека или IgG4 человека, или ее фрагмент, или ее вариант, например, константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 69, или ее фрагмент, или константную область тяжелой цепи IgG4 человека, содержащую аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, или ее фрагмент, или вариант, имеющий 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 69 или 71. Константная область легкой цепи может представлять собой константную область легкой к-цепи человека или ее фрагмент, например, константную область легкой к-цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, или ее фрагмент, или вариант, имеющий 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73. В некоторых вариантах осуществления константная область тяжелой цепи может также содержать константную область тяжелой цепи IgG1 мыши или IgG4 мыши, или ее фрагмент, и константная область легкой цепи также может содержать константную область легкой к-цепи мыши или ее фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 69 или 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 69 или 71.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит легкую цепь, содержащую переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь и легкую цепь, где

(1) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 15; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(2) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 9; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 17; аминокислотная

последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(3) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 11; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 17; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(4) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную

аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 17; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(5) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 9; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(6) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 11; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,



89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(7) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(8) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 27, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 27; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 39, или аминокислотную

последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 39; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(9) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 29; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 41; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(10) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 31; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 41; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(11) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 33; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 41; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(12) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 35; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 41; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(13) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 37; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 41, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 41; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(14) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 29, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 29; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71

или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(15) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 31, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 31; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(16) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 33; аминокислотная

последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(17) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 35; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(18) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную

аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 37; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 43, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 43; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(19) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 51, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 51; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 52, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 52; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73;

(20) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 59, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%,

89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 59; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 60, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 60; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73; или

(21) тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи и константную область тяжелой цепи, где переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 67; аминокислотная последовательность константной области тяжелой цепи представлена в SEQ ID NO: 71 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 71;

легкая цепь содержит переменную область легкой цепи и константную область легкой цепи, где переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 68; аминокислотная последовательность константной области легкой цепи представлена в SEQ ID NO: 73 или имеет 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73.

В некоторых конкретных вариантах осуществления аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 69, 71 и 73, могут кодироваться нуклеиновыми кислотами, представленными в SEQ ID NO: 70, 72 и 74, соответственно.



В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению содержит две тяжелые цепи и две легкие цепи, или состоит из них, где тяжелые цепи и легкие цепи связаны друг с другом дисульфидными связями, причем каждая из тяжелых цепей содержит константную область тяжелой цепи, переменную область тяжелой цепи или CDR, описанные выше, и каждая из легких цепей содержит константную область легкой цепи, переменную область легкой цепи или CDR, описанные выше, где С-конец переменной области тяжелой цепи связан с N-концом константной области тяжелой цепи, а С-конец переменной области легкой цепи связан с N-концом константной области легкой цепи. Антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению может представлять собой полноразмерное антитело, например, полноразмерное антитело изотипа IgG1, IgG2 или IgG4, предпочтительно IgG1 или IgG4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению может представлять собой антитело изотипа IgG4. В других вариантах осуществления антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению может представлять собой антитело на основе одноцепочечного переменного фрагмента (scFv) или фрагмент антитела, например, Fab, F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, dAb или выделенную область CDR.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена мультиспецифичная молекула, содержащая антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, где антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связаны с по меньшей мере одной другой функциональной частью, имеющей другую специфичность, и указанная другая функциональная часть содержит другой пептид или белок (например, другое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, цитокин и/или лиганд рецептора) с получением мультиспецифичной молекулы, которая связывается по меньшей мере с двумя различными сайтами связывания или мишенями. «Мультиспецифичная молекула», описанная в настоящем изобретении, включает молекулу с двумя типами специфичности (т. е. биспецифичную молекулу), тремя типами специфичности (т. е. триспецифичную молекулу), четырьмя типами специфичности (т. е. тетраспецифичную молекулу) или большим количеством специфичностей. В некоторых конкретных вариантах осуществления «мультиспецифичная молекула», описанная в настоящем описании, включает мультиспецифичное антитело, например, биспецифичное антитело, триспецифичное антитело или тетраспецифичное антитело. Эти биспецифичные

молекулы могут быть получены методами генной инженерии, химическими методами и т. д.

Согласно настоящему изобретению также предложен иммуноконъюгат, содержащий антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, где антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связаны с терапевтическим агентом (например, цитотоксином, цитотоксическим лекарственным средством и т. д.), например, конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC). В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой нековалентную связь. В некоторых вариантах осуществления связь представляет собой непосредственную связь. В некоторых вариантах осуществления связь осуществляется посредством линкера. Подходящий линкер включает, не ограничиваясь перечисленным, аминокислотный или полипептидный линкер.

Антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению также может быть частью химерного антигенного рецептора (CAR). Согласно настоящему изобретению также предложены иммунные клетки, содержащие химерный антигенный рецептор, например, T-клетки (т. е. CAR-T-клетки).

Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложен генный вектор. Генный вектор содержит ген, кодирующий антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, и позволяет указанному гену проникать в клетки млекопитающих (предпочтительно клетки человека) и экспрессироваться в них. Такие генетические векторы включают, не ограничиваясь перечисленным, голые плазмидные векторы, дрожжевые плазмидные векторы, аденовирусные векторы, аденоассоциированные вирусные векторы, ретровирусные векторы, поксвирусные векторы, рабдовирусные векторы или бакуловирусные векторы. Методы вставки ДНК в эти генные векторы хорошо известны специалистам в данной области техники.

В одном из аспектов настоящего изобретения также предложена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению, вектор экспрессии, содержащий указанную молекулу нуклеиновой кислоты, и клетка-хозяин, содержащая указанную молекулу нуклеиновой кислоты или указанный вектор экспрессии.

В одном из аспектов настоящего изобретения также предложена фармацевтическая композиция, содержащая антитело к IL-36R, его антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифичную молекулу, иммуноконъюгат, CAR-T-клетку, генный вектор или

молекулу нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

В одном из аспектов настоящего изобретения также предложен способ получения антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, включающий следующие стадии: (i) экспрессию антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента в клетке-хозяине и (ii) выделение антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента из клетки-хозяина или ее клеточной культуры.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования передачи сигнала IL-36/IL-36R у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, метаболическое нарушение или рак.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения соответствующих опосредованных IL-36/IL-36R заболеваний и нарушений у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. Согласно настоящему изобретению также предложено применение антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению при получении лекарственного средства для лечения или предупреждения соответствующих опосредованных IL-36/IL-36R заболеваний и нарушений. В некоторых вариантах осуществления, в способе и применении, субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления, в способе и применении, соответствующие опосредованные IL-36/IL-36R заболевания и нарушения включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, метаболические нарушения или рак. В некоторых вариантах осуществления, в способе и применении, соответствующие опосредованные IL-36/IL-36R заболевания и нарушения включают рассеянный склероз, склеродермию, астму, хроническую обструктивную болезнь легких,

гноный гидраденит, артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, системную красную волчанку, атопический дерматит, обыкновенные угри, кожную сыпь, аллергический ринит, нефрит, воспалительное заболевание кишечника и/или пищевую аллергию. В некоторых конкретных вариантах осуществления артрит включает ревматоидный артрит и псориатический артрит. В некоторых конкретных вариантах осуществления псориаз включает вульгарный псориаз, пустулезный псориаз, локальный пустулезный псориаз и генерализованный пустулезный псориаз. В некоторых конкретных вариантах осуществления воспалительное заболевание кишечника включает болезнь Крона и язвенный колит. В некоторых вариантах осуществления вместе с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению может быть введено по меньшей мере одно другое антитело, например, антитело к IgE, антитело к IL4, антитело к IL13 и/или антитело к IL5. В некоторых вариантах осуществления вместе с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению может быть введено по меньшей мере одно другое лекарственное средство, например, противоаллергическое средство. В некоторых вариантах осуществления, в способе и применении, соответствующее опосредованное IL-36/IL-36R заболевание и нарушение представляет собой солидную опухоль или несолитарную опухоль. В некоторых вариантах осуществления вместе с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению может быть введено по меньшей мере одно другое антитело, например, антитело к PD-1, антитело к PD-L1 и/или антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления вместе с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению может быть введено по меньшей мере одно другое лекарственное средство, например, низкомолекулярное противораковое средство.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут более понятными из следующего подробного описания и примеров, которые не следует рассматривать как имеющие ограничительный характер. Содержание всех документов, записей в Genbank, патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых в настоящем описании, прямо включено в настоящее описание посредством ссылки.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

ФИГ. 1: связывание химерного антитела к IL-36R с hIL-36R, определенное с помощью ELISA. На ФИГ. 1 показано связывание химерных антител xi72C1 и xi84C4 с hIL-36R. Связывание VI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 2: связывание химерного антитела к IL-36R с CynoIL-36R, определенное с помощью ELISA. На ФИГ. 2 показано связывание химерных антител xi72C1 и xi84C4 с CynoIL-36R. Связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 3А-3В: связывание химерного антитела к IL-36R с клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R, определенное с помощью FACS. На ФИГ. 3А показано связывание химерных антител xi72C1 и xi84C4 с клетками 293Т-hIL36R-NFκB, а на ФИГ. 3В показано связывание химерных антител xi72C1 и xi74B4D6 с клетками 293Т-hIL36R-NFκB. Связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 4: связывание химерного антитела к IL-36R с клетками, сверхэкспрессирующими CynoIL-36R, определенное с помощью FACS. На ФИГ. 4 показано связывание химерных антител xi72C1, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 с клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB. Связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 5А-5F: функция химерного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β и hIL36γ и клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R. На ФИГ. 5А-5В показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36α и клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 5С-5D показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36β и клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 5Е-5F показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36γ и клетками 293Т-hIL36R-NFκB. Блокирование BI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 6А-6С: функция химерного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β и hIL36γ и клетками, сверхэкспрессирующими CynoIL-36R. На ФИГ. 6А показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1 и xi84C4 взаимодействия между hIL36α и клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB; на ФИГ. 6В показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1 и xi84C4 взаимодействия между hIL36β и клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB; на ФИГ. 6С показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1 и xi84C4 взаимодействия между hIL36γ и клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB. Блокирование BI655130

показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 7A-7F: функция химерного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$  и клетками OVCAR8. На ФИГ. 7A-7B показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36 $\alpha$  и клетками OVCAR8; на ФИГ. 7C-7D показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36 $\beta$  и клетками OVCAR8; на ФИГ. 7E-7F показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi74B4D6, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36 $\gamma$  и клетками OVCAR8. Блокирование BI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 8A-8D: функция химерного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$  и кератиноцитами (NHK). На ФИГ. 8A-8B показаны результаты блокирования химерными антителами xi84C4, xi58A8D1, xi6G10 и xi72C1 взаимодействия между hIL36 $\alpha$  и клетками NHK; на ФИГ. 8C показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36 $\beta$  и клетками NHK; на ФИГ. 8D показаны результаты блокирования химерными антителами xi72C1, xi84C4, xi58A8D1 и xi6G10 взаимодействия между hIL36 $\gamma$  и клетками NHK. Блокирование BI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 9A-9B: связывание гуманизированного антитела к IL-36R с hIL-36R, определенное с помощью ELISA. На ФИГ. 9A показано связывание гуманизированных антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3 с hIL-36R; на ФИГ. 9B показано связывание гуманизированных антител hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 с hIL-36R. Связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 10: связывание гуманизированного антитела к IL-36R с CyноIL-36R, определенное с помощью ELISA. На ФИГ. 10 показано связывание гуманизированных антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3 с CyноIL-36R. Связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 11A-11B: связывание гуманизированного антитела к IL-36R с клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R, определенное с помощью FACS. На ФИГ. 11A показано

связывание гуманизированных антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3 с клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 11В показано связывание гуманизированных антител hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 с клетками 293Т-hIL36R-NFκB. Связывание ВI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 12А-12В: связывание гуманизированного антитела к IL-36R с клетками, сверхэкспрессирующими CynoIL-36R, определенное с помощью FACS. На ФИГ. 12А показано связывание гуманизированных антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3 с клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB; на ФИГ. 12В показано связывание гуманизированных антител hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 с клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB. Связывание ВI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 13А-13Н: функция гуманизированного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β, hIL36γ и hIL36αβγ и клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R. На ФИГ. 13А-13В показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36α и клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 13С-13D показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36β и клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 13Е-13F показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36γ и клетками 293Т-hIL36R-NFκB; на ФИГ. 13G-13Н показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36αβγ и клетками 293Т-hIL36R-NFκB. Блокирование ВI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 14А-14С: функция гуманизированного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β и hIL36γ и клетками, сверхэкспрессирующими CynoIL-36R. На ФИГ. 14А показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1 и hz72C1-1.3 взаимодействия между hIL36α и клетками 293Т-CynoIL36R-NFκB; на ФИГ. 14В показаны результаты блокирования

гуманизированными антителами hz72C1-1.1 и hz72C1-1.3 взаимодействия между hIL36 $\beta$  и клетками 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B; на ФИГ. 14C показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1 и hz72C1-1.3 взаимодействия между hIL36 $\gamma$  и клетками 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B. Блокирование BI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 15A-15H: функция гуманизированного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и клетками OVCAR8. На ФИГ. 15A-15B показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\alpha$  и клетками OVCAR8; на ФИГ. 15C-15D показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\beta$  и клетками OVCAR8; на ФИГ. 15E-15F показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\gamma$  и клетками OVCAR8; на ФИГ. 15G-15H показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и клетками OVCAR8. Блокирование BI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

ФИГ. 16A-16H: функция гуманизированного антитела к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и кератиноцитами (NHK). На ФИГ. 16A-16B показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\alpha$  и клетками NHK; на ФИГ. 16C-16D показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\beta$  и клетками NHK; на



ФИГ. 16E-16F показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\gamma$  и клетками НК; на ФИГ. 16G-16H показаны результаты блокирования гуманизированными антителами hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2, hz72C1-2.3, hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5 взаимодействия между hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и клетками НК. Блокирование VI655130 показано в качестве контроля, а блокирование IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Следует иметь в виду, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевает ограничительного характера. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

«IL-36R» относится к рецептору IL-36, также известному как белок 2, подобный рецептору интерлейкина-1 (IL1RL2), или белок 2, ассоциированный с рецептором IL-1 (IL-1R $\alpha$ ), включая варианты, изоформы, гомологи, ортологи и паралоги IL-36R. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело, специфичное к белку IL-36R человека, может при определенных обстоятельствах перекрестно реагировать с белками IL-36R других видов (например, обезьяны). В других вариантах осуществления антитело, специфичное к белку IL-36R человека, может быть полностью специфичным к белку IL-36R человека и не вступать в перекрестную реакцию с белками других видов или других типов, или может перекрестно реагировать только с белками IL-36R некоторых других видов, а не всех других видов.

Термины «IL-36R человека» и «hIL-36R», и тому подобное, являются взаимозаменяемыми в настоящем документе и относятся к белку с аминокислотной последовательностью IL-36R человека, например, аминокислотной последовательностью IL-36R человека, представленной в SEQ ID NO: 75. Термины «IL-36R обезьяны», «IL-36R яванского макака» и «СуноIL-36R», и тому подобное, являются взаимозаменяемыми в настоящем документе и относятся к белку с аминокислотной последовательностью IL-36R

обезьяны, например, аминокислотной последовательностью IL-36R обезьяны, представленной в SEQ ID NO: 78.

«Антитело» относится к связывающему белку, имеющему по меньшей мере один антиген- (например, IL-36R-) связывающий домен, и, таким образом, антитело согласно настоящему изобретению включает поликлональное антитело, моноклональное антитело или его фрагмент и вариант моноклонального антитела или его фрагмент, мультиспецифичное антитело, моноспецифичное антитело, одновалентное антитело или одноцепочечное антитело. Антитело согласно настоящему изобретению может происходить из любых видов, включая, не ограничиваясь перечисленным, мышей, крыс, кроликов, приматов, лам и людей. Антитело согласно настоящему изобретению включает, не ограничиваясь перечисленным, мышинное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело и человеческое антитело. Если не указано иное, «антитело» согласно настоящему изобретению включает полноразмерное антитело и любую антигенсвязывающую часть (т. е. «антигенсвязывающий фрагмент») или его одиночную цепь. Обычное полноразмерное антитело представляет собой гликопротеин, содержащий две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, причем тяжелые цепи и легкие цепи связаны дисульфидными связями. Каждая из тяжелых цепей состоит из варибельной области тяжелой цепи (VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов: CH1, CH2 и CH3. Каждая из легких цепей состоит из варибельной области легкой цепи (VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена CL. Области VH и VL могут быть дополнительно разделены на гиперварибельные области, т. е. области, определяющие комплементарность (CDR), и каркасные области (FR) с относительно консервативными последовательностями. Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Варибельные области антитела содержат связывающие домены, которые взаимодействуют с антигенами. Константные области антитела могут опосредовать связывание иммуноглобулинов с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента. Между тем, как понятно специалистам в данной области техники, частный случай «полноразмерного антитела», например, нанотело, имеет только тяжелые (H) цепи и не имеет легких (L) цепей.

«Антигенсвязывающий фрагмент» или «антигенсвязывающая часть» антитела относится к одному или более фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфично связываться с антигеном (например, IL-36R). Было показано, что

антигенсвязывающая функция антитела может быть осуществлена некоторыми фрагментами полноразмерного антитела. Примеры, охватываемые термином «антигенсвязывающая часть/антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают: (i) Fab-фрагменты: одновалентные фрагменты, состоящие из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты – двухвалентные фрагменты, содержащие два Fab-фрагмента, связанных дисульфидной связью в шарнирной области; (iii) Fd-фрагменты, состоящие из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагменты, состоящие из доменов VL и VH одного плеча антитела; (v) dAb-фрагменты, состоящие из домена VH (см. Ward et al., *Nature*. 341:544–546 (1989)); (vi) выделенные области, определяющие комплементарность (CDR); и (vii) нанотела – переменные области тяжелой цепи, содержащие один переменный домен и два константных домена. Кроме того, хотя два домена – VL и VH – Fv-фрагмента кодируются разными генами, они могут быть рекомбинантно связаны синтетическим линкером с образованием одной белковой цепи, в которой VL спаривается с VH с образованием одновалентной молекулы (называемой одноцепочечным Fv (scFv), см., например, Bird et al., *Science*. 242:423–426 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879–5883 (1988)). Эти одноцепочечные антитела также включены в термин «антигенсвязывающая часть/антигенсвязывающий фрагмент» антитела. Кроме того, рекомбинантный полипептид и слитый белок, содержащий антигенсвязывающую часть/антигенсвязывающий фрагмент, описанные выше, также включены в термин «антигенсвязывающая часть/антигенсвязывающий фрагмент». Эти фрагменты антител могут быть получены с использованием обычных методик, известных специалистам в данной области техники, и могут быть подвергнуты функциональному скринингу тем же способом, что и полноразмерные антитела.

«Выделенное антитело» относится к антителу, которое по существу не содержит других антител с другими антигенными специфичностями (например, выделенное антитело, которое специфично связывается с белком IL-36R, по существу не содержит антител, которые специфично связываются с антигенами, отличными от белка IL-36R). Однако выделенное антитело, которое специфично связывается с белком IL-36R человека, может обладать перекрестной реактивностью с другими антигенами (например, белками IL-36R других видов). Кроме того, выделенное антитело по существу не содержит других клеточных компонентов и/или химических веществ.

«Антитело мыши» или «мышинное антитело» относится к антителу, в котором каркасные области и CDR в переменной области происходят из последовательностей зародышевой линии иммуноглобулина мыши. Кроме того, если антитело содержит константную область, константная область также происходит из последовательностей

зародышевой линии иммуноглобулина мыши. Мышиное антитело согласно настоящему изобретению может содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии мыши (например, мутации, введенные посредством случайной мутации или точечной мутации *in vitro*, или соматической мутации *in vivo*), но «мышинное антитело» не включает антитела, в которых последовательности CDR, происходящие из других видов млекопитающих, вставлены в каркасную последовательность мыши.

«Химерное антитело» относится к антителу, образованному путем объединения генетических материалов человеческого происхождения и генетических материалов нечеловеческого происхождения. В более общем плане химерное антитело относится к антителу, содержащему генетические материалы от одного вида и от другого вида. В настоящем описании химерное антитело также обозначено как «xi».

«Гуманизированное антитело» относится к антителу, содержащему области, определяющие комплементарность (CDR), происходящие из антитела нечеловеческого происхождения, и каркасные и константные области, происходящие из человеческого антитела. Например, гуманизированное антитело, которое связывается с IL-36R, предложенное в настоящем изобретении, может содержать CDR, происходящие из одного или более мышинных антител, а также каркасные и константные области человека. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело, предложенное в настоящем документе, связывается с тем же эпитопом на IL-36R, что и мышинное антитело, из которого происходят CDR гуманизированного антитела. Иллюстративные гуманизированные антитела представлены в настоящем документе. Дополнительные гуманизированные антитела, которые связываются с IL-36R, или их варианты, содержащие CDR тяжелой и легкой цепей, предложенные в настоящем документе, могут быть получены с использованием любых каркасных последовательностей человека, и также включены в настоящее изобретение. В некоторых вариантах осуществления каркасные последовательности, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают последовательности, аналогичные по структуре каркасным последовательностям, предложенным в настоящем документе. В каркасных областях могут быть сделаны дополнительные модификации для изменения свойств антител, предложенных в настоящем документе. Такие дополнительные модификации каркаса могут включать химические модификации, точечные мутации для снижения иммуногенности или удаления Т-клеточных эпитопов или реверсные мутации к остаткам в исходных последовательностях зародышевой линии. В некоторых вариантах осуществления такие модификации включают модификации, соответствующие мутациям,

приведенным в качестве примера в настоящем документе, включая реверсные мутации в последовательностях зародышевой линии. Например, в некоторых вариантах осуществления одна или более аминокислот в каркасных областях VH и/или VL человека гуманизованных антител, предложенных в настоящем документе, подвергнуты реверсной мутации в соответствующие аминокислоты в исходных мышинных антителах. В настоящем описании гуманизованные антитела также обозначены как «hz».

«Изотип» относится к классу антител, кодируемых генами константной области тяжелой цепи (например, IgM или IgG1).

«...-распознающее антитело» и «...-специфичное антитело» используются в настоящем документе взаимозаменяемо с терминами «антитело, которое специфично связывается с...» и «антитело, которое специфично связывает...».

Антитело, которое «специфично связывается с IL-36R человека», относится к антителу, которое связывается с белком IL-36R человека (или, возможно, другими белками IL-36R видов, отличных от человека), но по существу не связывается с белками, не относящимися к IL-36R. Предпочтительно антитело связывается с IL-36R человека с «высокой аффинностью», то есть, связывается с IL-36R человека с  $KD 5,0 \times 10^{-8}$  М или менее, предпочтительно  $1,0 \times 10^{-8}$  М или менее, более предпочтительно  $5,0 \times 10^{-9}$  М или менее.

Термин «по существу не связывается с» белком или клеткой относится к не связывающемуся с белком или клеткой или не связывающемуся с ними с высокой аффинностью, то есть, связыванию с белком или клеткой с  $KD 1,0 \times 10^{-5}$  М или выше, предпочтительно  $1,0 \times 10^{-4}$  М или выше, более предпочтительно  $1,0 \times 10^{-3}$  М или выше, более предпочтительно  $1,0 \times 10^{-2}$  М или выше.

Для IgG термин «высокая аффинность» относится к связыванию с антигеном с  $KD 1,0 \times 10^{-6}$  М или менее,  $1,0 \times 10^{-7}$  М или менее, предпочтительно  $1,0 \times 10^{-8}$  М или менее, более предпочтительно  $5,0 \times 10^{-9}$  М или менее. Однако для других изотипов антител «высокоаффинное» связывание может отличаться. Например, «высокоаффинное» связывание изотипа IgM относится к связыванию с антигеном с  $KD 1,0 \times 10^{-6}$  М или менее, предпочтительно  $1,0 \times 10^{-7}$  М или менее, более предпочтительно  $1,0 \times 10^{-8}$  М или менее.

«Идентичность» относится к сходству между двумя последовательностями нуклеиновых кислот или между двумя полипептидами. «Процент идентичности (%)» аминокислотной последовательности относится к проценту аминокислотных остатков в выравниваемой последовательности, которые идентичны остаткам конкретной аминокислотной последовательности, как указано в настоящем документе, когда выравниваемая последовательность выровнена с конкретной аминокислотной

последовательностью, как указано в настоящем документе, при необходимости, с введенными гэпами, для достижения максимального процента идентичности последовательности и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательностей. Идентичность последовательностей согласно настоящему изобретению составляет по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95%, предпочтительно по меньшей мере 95%, и неограничивающие примеры включают: 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% и 100%. Выравнивание аминокислотных последовательностей для определения идентичности может быть выполнено различными способами, известными специалистам в данной области техники, например, с помощью программного обеспечения BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники способны определить подходящие параметры выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

Термин «EC<sub>50</sub>», также известный как полумаксимальная эффективная концентрация, относится к концентрации антитела, которая может вызывать 50% от максимального эффекта после определенного времени воздействия.

Термин «IC<sub>50</sub>», также известный как полумаксимальная ингибирующая концентрация, относится к концентрации антитела, которая ингибирует определенную биологическую или биохимическую функцию на 50% по сравнению со случаем, когда антитело отсутствует.

Термины «ингибировать» и «блокировать» включают частичное и полное ингибирование/блокирование.

Термин «субъект» включает любого человека или животное, отличное от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает всех позвоночных, например, млекопитающих и отличных от млекопитающих, предпочтительно млекопитающих, например, приматов, отличных от человека, овец, собак, кошек, коров и лошадей.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, достаточному для предупреждения или облегчения симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием, предпочтительно количеству, которое вызывает снижение тяжести симптомов заболевания или увеличение частоты и продолжительности бессимптомных фаз, или предотвращает повреждение или нарушение, вызванные заболеванием. Терапевтически эффективное количество связано с заболеванием, подлежащим лечению, причем фактическое эффективное количество может быть легко определено специалистами в данной области техники.

В контексте настоящего документа «приблизительно» означает нахождение в пределах допустимого диапазона погрешностей, определенного специалистами в данной области техники для конкретного значения, которое будет частично зависеть от того, как измерено или определено значение, то есть от пределов системы измерения. Например, «приблизительно» может означать нахождение в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой, принятой в данной области техники. В качестве альтернативы, «приблизительно» может означать диапазон до  $\pm 5\%$ , например, колебания в пределах конкретного заданного числового диапазона  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$  или  $\pm 0,5\%$ . Когда в настоящем описании и формуле изобретения указано конкретное значение, если не указано иное, значение «приблизительно» следует считать находящимся в пределах допустимого диапазона погрешности для этого конкретного значения. В этом контексте, если не указано иное, все значения параметров или условий стадии по умолчанию уточнены термином «приблизительно».

Термины «X<sub>n</sub>» и «Хаа» являются эквивалентными и относятся к неуточненной аминокислоте, объем которой определен последующими определениями в соответствующем описании.

Термин «включать» или «содержать» и его варианты следует понимать как «включающий, не ограничиваясь перечисленным», что означает, что в дополнение к перечисленным элементам, компонентам и стадиям могут охватываться другие элементы, компоненты и стадии, которые не указаны.

Использование форм единственного числа включает формы множественного числа, если не указано иное. Если не указано иное, слово в единственном числе относится к «по меньшей мере одному». Выражение «по меньшей мере один» означает то же самое, что и «один или более», а «и/или» используется в значении «и» или «или», если не указано иное.

Аспекты настоящего изобретения более подробно описаны ниже.

Антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению связывается с IL-36R (например, IL-36R человека и IL-36R обезьяны) с высокой аффинностью. Антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению: (a) связывается с IL-36R человека; (b) связывается с IL-36R обезьяны; (c) блокирует связывание IL-36 с IL-36R; и/или (d) ингибирует передачу сигнала IL-36/IL-36R (например, ингибирует продукцию IL-8, IL-6 и/или GM-CSF), более конкретно, ингибирует передачу сигнала IL-36 (hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ )/IL-36R и продукцию IL-8 в клетках OVCAR8 и/или клетках NHK.

Предпочтительно антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. Кроме того, антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению может представлять собой мышинное, человеческое или химерное моноклональное антитело.

Иллюстративные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты согласно настоящему изобретению структурно и химически охарактеризованы, как описано ниже и в примерах. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH (т. е. CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи), и переменную область легкой цепи (VL), содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL (т. е. CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи), где идентификаторы аминокислотных последовательностей (SEQ ID NO:) иллюстративных переменных областей тяжелой цепи, переменной области легкой цепи и CDR представлены в таблицах 1.1 и 1.2 ниже. Некоторые антитела имеют идентичные CDR, а некоторые антитела имеют идентичные VH или VL. Константная область тяжелой цепи антитела может представлять собой константную область тяжелой цепи IgG1 человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 69, или константную область тяжелой цепи IgG4 человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, или вариант, имеющий 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 69 или 71. Константная область легкой цепи антитела может представлять собой константную область легкой к-цепи человека, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, или вариант, имеющий 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73. Эти антитела могут также содержать константную область тяжелой цепи IgG1 мыши или IgG4 мыши, и/или константную область легкой к-цепи мыши.

Аминокислотные последовательности переменных областей и CDR иллюстративных антител или их антигенсвязывающих фрагментов согласно настоящему изобретению представлены в таблице 1.1. Однако, как хорошо известно в данной области техники, CDR или «области, определяющие комплементарность», также могут быть определены с помощью других систем/методов нумерации, например, Kabat (см. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, fifth edition, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (1991)), Chothia (см. *Jmol Biol* 273: 927-48, 1997), IMGT (Lefranc M.P., *Immunologist*, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.P. et al., *Dev. Comp. Immunol.*, 27, 55-77 (2003)),



AbM (определено с помощью программного обеспечения для моделирования антител AbM от компании Oxford Molecular 35) или контактного определения (на основе анализа доступных кристаллических структур комплексов) на основе последовательностей варибельной области тяжелой/легкой цепи, и CDR также могут быть определены на основе двух или более комбинаций правил определения Kabat, Chothia, IMGT, AbM и контактного определения. Например, CDR, представленные в таблице 1.2, определены с помощью системы нумерации Kabat. Специалистам в данной области техники будет ясно, что, если не указано иное, термин «CDR» отдельно взятого антитела или его области (например, варибельной области) следует понимать как включающий CDR, определенные согласно любой из известных схем. Если делается ссылка на антитело, определенное конкретной последовательностью CDR, определенной определенными разделами настоящего описания, объем антитела также охватывает антитела, определенные последовательностями CDR, которые преобразуются в другие произвольные определения системы нумерации (например, комбинацию одного или более из определений Kabat, Chothia, IMGT или контактного определения, и т. д., хорошо известных в данной области техники).

Таблица 1.1. Идентификаторы аминокислотных последовательностей (SEQ ID NO:) варибельных областей и CDR

Антитело	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH	VH	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL	VL
Мышиное /химерное 72C1	1	2, X <sub>1</sub> =S	3	7	4	5	6, X <sub>2</sub> =F	15
hz72C1-1.1		2, X <sub>1</sub> =S		9			6, X <sub>2</sub> =F	17
hz72C1-1.2		2, X <sub>1</sub> =S		11			6, X <sub>2</sub> =F	
hz72C1-1.3		2, X <sub>1</sub> =Y		13			6, X <sub>2</sub> =F	
hz72C1-2.1		2, X <sub>1</sub> =S		9			6, X <sub>2</sub> =Y	19
hz72C1-2.2		2, X <sub>1</sub> =S		11			6, X <sub>2</sub> =Y	
hz72C1-2.3		2, X <sub>1</sub> =Y		13			6, X <sub>2</sub> =Y	
Мышиное / химерное 84C4	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =N, X <sub>8</sub> =K	23	27	24	25	26	39
hz84C4-1.1	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q		29				41
hz84C4-	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =Y, X <sub>5</sub> =H,		31				

1.2		X <sub>6</sub> =Y,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = Q						
hz84C4- 1.3	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =Y, X <sub>6</sub> =Y,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = Q		33				
hz84C4- 1.4	21, X <sub>3</sub> =Y	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = K		35				
hz84C4- 1.5	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = K		37				
hz84C4- 2.1	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = Q		29				
hz84C4- 2.2	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =Y,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = Q		31				
hz84C4- 2.3	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =Y, X <sub>6</sub> =Y,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = Q		33				43
hz84C4- 2.4	21, X <sub>3</sub> =Y	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = K		35				
hz84C4- 2.5	21, X <sub>3</sub> =F	22, X <sub>4</sub> =M,X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L,X <sub>7</sub> =A,X <sub>8</sub> = K		37				
Мышиное / химерное 74B4D6	45	46	47	51	48	49	50	52
Мышиное / химерное 58A8D1	53	54	55	59	56	57	58	60
Мышиное / химерное 6G10	61	62	63	67	64	65	66	68

Таблица 1.2. Идентификаторы аминокислотных последовательностей (SEQ ID NO:) CDR, определенные согласно системе нумерации Kabat

Антитело	CDR1 VH	CDR2 VH	CDR3 VH	CDR1 VL	CDR2 VL	CDR3 VL
Мышиное/хи мерное 72C1	85	2, X <sub>1</sub> =S	3	4	5	6, X <sub>2</sub> =F
hz72C1-1.1		2, X <sub>1</sub> =S				6, X <sub>2</sub> =F
hz72C1-1.2		2, X <sub>1</sub> =S				6, X <sub>2</sub> =F
hz72C1-1.3		2, X <sub>1</sub> =Y				6, X <sub>2</sub> =F
hz72C1-2.1		2, X <sub>1</sub> =S				6, X <sub>2</sub> =Y
hz72C1-2.2		2, X <sub>1</sub> =S				6, X <sub>2</sub> =Y

hz72C1-2.3		2, X <sub>1</sub> =Y				6, X <sub>2</sub> =Y
Мышиное/химерное 84C4		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =N, X <sub>8</sub> = K				
hz84C4-1.1		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-1.2		22, X <sub>4</sub> =Y, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-1.3		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =Y, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-1.4		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> = K				
hz84C4-1.5	86	22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> = K	23	87	25	26
hz84C4-2.1		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-2.2		22, X <sub>4</sub> =Y, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-2.3		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =Y, X <sub>6</sub> =Y, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> =Q				
hz84C4-2.4		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> = K				
hz84C4-2.5		22, X <sub>4</sub> =M, X <sub>5</sub> =H, X <sub>6</sub> =L, X <sub>7</sub> =A, X <sub>8</sub> = K				
Мышиное/химерное 74B4D6	88	46	47	48	49	50
Мышиное/химерное 58A8D1	89	54	55	56	57	58
Мышиное/химерное 6G10	90	62	63	64	65	66

Последовательности VH и/или VL (или последовательности CDR) других антител к IL-36R, которые связываются с IL36R человека, могут быть «скомбинированы и спарены» с последовательностями VH и/или VL (или последовательностями CDR) антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. Предпочтительно, когда цепи VH и VL (или их CDR) скомбинированы и спарены, последовательность VH в конкретной паре VH/VL может быть заменена структурно схожей последовательностью VH. Аналогичным образом, предпочтительно, последовательность VL в конкретной паре VH/VL может быть заменена структурно схожей последовательностью VL.

Следовательно, в одном из вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, раскрытые в настоящем документе, содержат:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в таблице 1.1, и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в таблице 1.1, или VL другого антитела к IL-36R; где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека.

В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит:

(a) CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2, и

(b) CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2, или CDR вариабельной области легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит CDR2 вариабельной области тяжелой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, а также другие CDR, которые связываются с антителом к IL-36R человека, например, CDR1 и/или CDR3 вариабельной области тяжелой цепи другого антитела к IL-36R, и/или CDR1, CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека.

Кроме того, в данной области техники хорошо известно, что независимо от доменов CDR1 и/или CDR2 домены CDR3 могут индивидуально определять специфичность связывания антитела с аллоантигеном, и что несколько антител с одинаковой специфичностью связывания могут быть прогностически получены на основе общей последовательности CDR3. В одном из вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит CDR3

вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, и другие CDR, которые связываются с антителом к IL-36R человека, например, CDR1 и/или CDR2 вариабельной области тяжелой цепи другого антитела к IL-36R, и/или CDR1 и/или CDR2 вариабельной области легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит CDR2 вариабельной области тяжелой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению и CDR3 вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или CDR3 вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL-36R человека. Предпочтительно, эти антитела (a) конкурируют с антителом к IL-36R согласно настоящему изобретению за связывание с IL36R; (b) и антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению сохраняет функциональные особенности; (c) и антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению связывается с тем же эпитопом; и/или (d) и антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению имеют схожую аффинность связывания. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению дополнительно содержит CDR2 вариабельной области легкой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или CDR2 вариабельной области легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению дополнительно содержит CDR1 вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или CDR1 вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи другого антитела к IL-36R, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывается с IL36R человека.

В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, которые отличаются от вариабельной области тяжелой и/или легкой цепи антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению, причем различие является следствием одной или более консервативных модификаций. В данной области техники предполагается, что некоторые консервативные модификации последовательности не устраняют антигенсвязывающую способность.

Следовательно, в одном из вариантов осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению содержит

вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи соответственно содержат CDR1, CDR2 и CDR3, где:

(а) последовательность CDR1 вариабельной области тяжелой цепи содержит последовательности, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2, и/или их консервативные модификации; и/или

(а) последовательность CDR2 вариабельной области тяжелой цепи содержит последовательности, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2, и/или их консервативные модификации; и/или

(с) последовательность CDR3 вариабельной области тяжелой цепи содержит последовательности, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2, и/или их консервативные модификации; и/или

(d) последовательности CDR1 и/или CDR2 и/или CDR3 вариабельной области легкой цепи содержат последовательности, указанные в таблице 1.1 или таблице 1.2; и/или их консервативные модификации; и

(е) антитело специфично связывается с IL36R человека.

Термин «консервативная модификация последовательности» относится к аминокислотной модификации, которая существенно не влияет свойства связывания антитела или не изменяет их. Такие консервативные модификации включают замены, добавления и делеции аминокислот. Модификации могут быть введены в антитело, раскрытое в настоящем документе, с использованием стандартных методик, известных в данной области техники, например, точечной мутации и ПЦР-опосредованной мутации. Консервативные аминокислотные замены представляют собой замены, при которых аминокислотный остаток заменяется аминокислотным остатком, имеющим схожую боковую цепь. Группы аминокислотных остатков, имеющие схожие боковые цепи, известны в данной области техники. Эти группы аминокислотных остатков включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин и гистидин), аминокислоты с кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота), аминокислоты с незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин и триптофан), аминокислоты с неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин и метионин), аминокислоты с  $\beta$ -разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин и изолейцин) и аминокислоты с ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан и гистидин). Следовательно, один или более аминокислотных остатков в CDR антитела

согласно настоящему изобретению могут быть заменены другими аминокислотными остатками из той же группы боковой цепи, и полученное антитело может быть протестировано на сохраненные функции с помощью функциональных анализов, описанных в настоящем документе.

Антитело согласно настоящему изобретению может быть сконструировано для получения модифицированных антител с использованием антител, содержащих одну или более последовательностей VH/VL антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению в качестве исходных материалов. Один или более остатков в одной или обеих переменных областях (т. е. VH и/или VL) (например, в одной или более CDR и/или одной или более каркасных областях) антитела могут быть сконструированы и модифицированы. Кроме того, или в качестве альтернативы, остатки в константной области могут быть модифицированы, например, для изменения эффекторной функции антитела.

В отдельных вариантах осуществления для модификации переменных областей антитела может быть использовано привитие CDR. Антитело взаимодействует с антигеном-мишенью главным образом через аминокислотные остатки в шести областях, определяющих комплементарность (CDR), тяжелой цепи и легкой цепи. Следовательно, у различных антител аминокислотные последовательности в CDR более разнообразны, чем последовательности за пределами CDR. Поскольку последовательности CDR отвечают за основные взаимодействия антитело-антиген, такие векторы экспрессии, в которых последовательности CDR определенных встречающихся в природе антител привиты на каркасные последовательности другого антитела с другими свойствами, могут быть сконструированы для экспрессии рекомбинантных антител, имитирующих свойства определенных встречающихся в природе антител (см., например, Riechmann et al., (1998) *Nature* 332: 323-327; Jones et al., (1986) *Nature* 321: 522-525; Queen et al., (1989) *Proc. Natl. Acad.* См. также U.S.A. 86:10029-10033; патенты США № 5225539, 5530101, 5585089, 5693762 и 6180370).

Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к выделенному моноклональному антителу или его антигенсвязывающему фрагменту, которые содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, описанные выше в настоящем описании, и/или переменную область легкой цепи, содержащую CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, описанные выше в настоящем описании. Хотя эти антитела содержат последовательности CDR VH и VL моноклонального антитела согласно настоящему изобретению, они могут содержать различные каркасные последовательности.

Такие каркасные последовательности могут быть получены из общедоступных баз данных ДНК или опубликованных источников, которые включают последовательности генов антител. Например, последовательности ДНК для генов варибельной области тяжелой цепи и варибельной области легкой цепи человека могут быть получены из базы данных последовательностей зародышевой линии человека Vbase ([www.mrc-sre.cam.ac.uk/vbas](http://www.mrc-sre.cam.ac.uk/vbas)) и источников, таких как Kabat et al, (1991), см. выше; Tomlinson et al, (1992) *J. Mol. Biol.* 227: 776-798; и Cox et al., (1994) *Eur. J. Immunol.* 24: 827-836, содержание которых прямо включено в настоящий документ посредством ссылки. В другом варианте осуществления последовательности ДНК для генов варибельной области тяжелой цепи человека и варибельной области легкой цепи человека могут быть получены из базы данных Genbank. Последовательности белка антитела сравнивали с базой данных скомпилированных белковых последовательностей с использованием способов поиска сходства последовательностей Gapped BLAST (Altschul et al, (1997), см. выше), которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Каркасные последовательности антител, используемые в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые структурно схожи с каркасными последовательностями антител согласно настоящему изобретению. Последовательности CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH могут быть привиты на каркасную область, которая содержит ту же последовательность, что и ген иммуноглобулина зародышевой линии, из которого были получены каркасные последовательности, или последовательности CDR могут быть привиты на каркасную область, которая содержит одну или более мутаций по сравнению с последовательностью зародышевой линии. Например, в некоторых случаях может быть полезно мутировать остатки в каркасной области; такие мутации могут поддерживать или усиливать антигенсвязывающую способность антитела (см., например, патенты США № 5530101, 5585089, 5693762 и 6180370).

Другой тип модификации варибельной области заключается в мутировании аминокислотных остатков в CDR1, CDR2 и/или CDR3 VH и/или VL для улучшения одного или более свойств связывания (например, аффинности) целевого антитела. Мутации могут быть введены с помощью точечных мутаций или ПЦР-опосредованных мутаций, а влияние мутаций на связывание или другие функциональные свойства антитела может быть оценено с помощью анализов *in vitro* или *in vivo*, известных в данной области техники. Предпочтительно вводят консервативные модификации, известные в данной области техники. Мутации могут представлять собой замены, добавления или делеции аминокислот, предпочтительно замены. Кроме того, обычно изменяют не более одного, двух, трех, четырех или пяти остатков в каждой CDR.



Кроме того, в другом варианте осуществления настоящего изобретения предложено выделенное моноклональное антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи и вариабельная область легкой цепи содержат:

(a) CDR1 VH, содержащую последовательность CDR1 VH согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот;

(b) CDR2 VH, содержащую последовательность CDR2 VH согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот;

(c) CDR3 VH, содержащую последовательность CDR3 VH согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот;

(d) CDR1 VL, содержащую последовательность CDR1 VL согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот;

(e) CDR2 VL, содержащую последовательность CDR2 VL согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот; и

(f) CDR3 VL, содержащую последовательность CDR3 VL согласно настоящему изобретению, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять замен, делеций или добавлений аминокислот.

Сконструированные антитела согласно настоящему изобретению включают антитела, в которых остатки каркасной области VH и/или VL были модифицированы, например, для изменения свойств антитела. Как правило, такие модификации каркасной области могут быть использованы для снижения иммуногенности антитела. Например, один или более остатков каркасной области подвергают «реверсной мутации» в соответствующую последовательность зародышевой линии. Более конкретно, антитела, подвергающиеся соматической мутации, могут содержать каркасные остатки, которые отличаются от последовательности зародышевой линии полученного антитела. Эти остатки могут быть идентифицированы путем сравнения каркасной последовательности антитела с последовательностью зародышевой линии полученного антитела.

Другой тип модификации каркасной области включает мутирование одного или более остатков каркасной области или даже одной или более CDR для удаления T-клеточных эпитопов, тем самым снижая иммуногенность, которую может вызывать

антитело. Этот метод также известен как «деиммунизация» и более подробно описан в публикации заявки на патент США № 20030153043.

Кроме того, в качестве альтернативы модификациям каркасной области или CDR, Fc-область антитела согласно настоящему изобретению может быть модифицирована, как правило, для изменения одного или более функциональных свойств антитела, например, периода полувыведения из сыворотки, фиксации комплемента, связывания с Fc-рецептором и/или антителозависимой цитотоксичности. Кроме того, антитело согласно настоящему изобретению также может быть химически модифицировано (например, с антителом могут быть связаны одна или более химических функциональных групп) или модифицировано для изменения его гликозилирования для изменения одного или более функциональных свойств антитела.

В одном из вариантов осуществления шарнирная область модифицирована для изменения (например, увеличения или уменьшения) количества остатков цистеина в шарнирной области. Этот метод подробно описан в патенте США № 5677425. Изменение количества остатков цистеина в шарнирной области может, например, облегчить сборку тяжелой цепи и легкой цепи или улучшить или снизить стабильность антитела.

В другом варианте осуществления Fc-шарнирную область антитела мутируют для увеличения или уменьшения биологического периода полувыведения антитела. Более конкретно, одну или более аминокислотных мутаций вводят в область соединения СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub> фрагмента Fc-шарнир, так что антитело имеет сниженную силу связывания стафилококкового белка А (SpA) по сравнению с антителом с природным доменом Fc-шарнир. Этот метод более подробно описан в патенте США № 6165745.

В другом варианте осуществления изменяют гликозилирование антитела. Например, получают дегликозилированные антитела (т. е. антитела не имеют гликозилирования). Такие модификации гликозилирования могут быть достигнуты, например, путем изменения одного или более сайтов гликозилирования в последовательности антитела. Например, могут быть сделаны одна или более аминокислотных замен для устранения сайтов гликозилирования в каркасных областях одной или более переменных областей и, таким образом, гликозилирования в этих сайтах. Такое дегликозилирование может увеличить аффинность антитела к антигену. См., например, патенты США № 5714350 и 6350861.

Кроме того, могут быть получены антитела с измененным гликозилированием, например, низкофукозилированные антитела с уменьшенным содержанием остатков фукозы или антитела с повышенным содержанием раздвоенных структур GlcNac. Было продемонстрировано, что измененное гликозилирование может увеличивать АЗКЦ

(антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность)-активность антитела. Такая модификация сахара может быть достигнута, например, путем экспрессии антитела в клетке-хозяине с измененным механизмом гликозилирования. Клетки с измененным механизмом гликозилирования известны в данной области техники и могут быть использованы в качестве клеток-хозяев для экспрессии рекомбинантных антител согласно настоящему изобретению для получения антител с измененным гликозилированием.

Другим типом модификации антитела является ПЭГилование. ПЭГилование антитела может увеличить биологический период полувыведения антитела (например, из сыворотки). Для получения ПЭГилованного антитела антитело или его фрагмент подвергают взаимодействию с полиэтиленгликолем (ПЭГ), например, реакционноспособным сложноэфирным или альдегидным производным ПЭГ, в условиях, когда одна или более групп ПЭГ присоединены к антителу или фрагменту антитела. Предпочтительно ПЭГилование осуществляют путем ацилирования или алкилирования с реакционноспособной молекулой ПЭГ (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Термин «полиэтиленгликоль» включает любую форму ПЭГ для дериватизации других белков, например, моно(C1–C10)алкоксиполиэтиленгликоль или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. Способы ПЭГилования белков известны в данной области техники и могут быть применены к антителу согласно настоящему изобретению. См., например, EP0154316 и EP0401384.

Каждое антитело имеет уникальную изоэлектрическую точку (pI), обычно в диапазоне pH 6-9,5. pI антител IgG1 обычно находится в диапазоне pH 7-9,5, тогда как pI антител IgG4 по существу находится в диапазоне pH 6-8. Предполагается, что антитела с pI за пределами нормального диапазона могут претерпевать некоторое развертывание и быть нестабильными *in vivo*. Следовательно, предпочтительными являются антитела к IL-36R, имеющие значение pI в пределах нормального диапазона. Это может быть достигнуто путем выбора антител с pI в пределах нормального диапазона или путем мутирования заряженных поверхностных остатков.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельные области тяжелой цепи и/или легкой цепи или CDR антитела согласно настоящему изобретению. Молекула нуклеиновой кислоты может присутствовать в интактных клетках, в клеточных лизатах или в частично очищенной или по существу чистой форме. Молекула нуклеиновой кислоты является «выделенной» или «по существу чистой» при очистке от других клеточных компонентов или других загрязняющих веществ, например, от других клеточных нуклеиновых кислот или белков, с использованием стандартных методов. Молекула нуклеиновой кислоты согласно

настоящему изобретению может представлять собой ДНК или РНК и может содержать или не содержать последовательности интронов. В предпочтительных вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу кДНК.

Нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению может быть получена с использованием стандартных методов молекулярной биологии. Для антител, экспрессируемых гибридами, кДНК легкой цепи и тяжелой цепи, кодирующие антитела, полученные из гибридом, могут быть получены путем стандартной ПЦР-амплификации или с использованием методов клонирования кДНК. Для антител, полученных из библиотек генов иммуноглобулина (например, с использованием технологии фагового дисплея), нуклеиновые кислоты, кодирующие такие антитела, могут быть выделены из библиотек генов.

Предпочтительно, молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению включает молекулы, кодирующие последовательности VH и VL или CDR моноклонального антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению. После получения фрагментов ДНК, кодирующих VH и VL, на этих фрагментах ДНК могут быть проведены дополнительные операции, например, преобразование генов переменной области в гены полноразмерной цепи антитела, гены Fab-фрагментов или гены scFv, с использованием стандартных методов рекомбинантной ДНК. В этих операциях фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL, функционально связывают с фрагментами ДНК, кодирующими другой белок (например, константную область антитела или гибкий линкер). Термин «функционально связанный» в данном случае означает, что два фрагмента ДНК соединены вместе таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя фрагментами ДНК, находятся в рамке считывания.

Выделенная ДНК, кодирующая VH, может быть преобразована в полноразмерный ген тяжелой цепи путем функционального связывания ДНК, кодирующей VH, с другой молекулой ДНК, кодирующей константную область тяжелой цепи (CH1, CH2 и CH3). Последовательности генов константной области тяжелой цепи человека известны в данной области техники, и фрагмент ДНК, содержащий ген константной области тяжелой цепи человека, может быть получен путем стандартной ПЦР-амплификации. Константная область тяжелой цепи может представлять собой константную область IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM или IgD, но предпочтительно представляет собой константную область IgG1 или IgG4. Для гена тяжелой цепи Fab-фрагмента ДНК, кодирующая VH, может быть функционально связана с другой молекулой ДНК, кодирующей только константную область CH1 тяжелой цепи.

Выделенная ДНК, кодирующая VL, может быть преобразована в полноразмерный ген легкой цепи путем функционального связывания ДНК, кодирующей VL, с другой молекулой ДНК, кодирующей константную область легкой цепи CL. Последовательности генов константной области легкой цепи человека известны в данной области техники, и фрагмент ДНК, содержащий ген константной области легкой цепи человека, может быть получен путем стандартной ПЦР-амплификации. В предпочтительных вариантах осуществления константная область легкой цепи может представлять собой константную область  $\kappa$  или  $\lambda$ .

Для получения гена scFv фрагмент ДНК, кодирующий VH и VL, функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, например, другим фрагментом, кодирующим аминокислотную последовательность (Gly4-Ser)3, так что последовательности VH и VL могут быть экспрессированы в виде непрерывного одноцепочечного белка, в котором области VL и VH связаны гибким линкером (см., например, Bird et al., (1988) *Science* 242:423-426; Huston et al., (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552-554).

Моноклональное антитело (mAb) согласно настоящему изобретению может быть получено с использованием методики соматической гибридизации (гибридомы), хорошо известной в данной области техники и описанной в Kohler and Milstein (1975) *Nature* 256:495. Другие варианты осуществления для получения моноклонального антитела включают вирусную или онкогенную трансформацию В-лимфоцитов и методики фагового дисплея. Химерные или гуманизированные антитела также хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США № 4816567, 5225539, 5530101, 5585089, 5693762 и 6180370, содержание каждого из которых прямо включено в настоящий документ посредством ссылки.

Антитело согласно настоящему изобретению также может быть получено в трансфектомах клеток-хозяев с помощью, например, методов рекомбинантной ДНК в комбинации с методами трансфекции генов (например, Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202). В одном из вариантов осуществления ДНК, кодирующую частичные или полноразмерные легкие и тяжелые цепи, полученные с использованием стандартной молекулярной биотехнологии, вставляют в один или более векторов экспрессии таким образом, чтобы ген был функционально связан с регуляторными последовательностями транскрипции и трансляции. В этом случае термин «функционально связанный» относится к связыванию гена антитела с вектором таким образом, что регуляторные последовательности транскрипции и трансляции в векторах выполняют свои предполагаемые функции по регулированию транскрипции и трансляции гена антитела.

Термин «регуляторная последовательность» включает промоторы, энхансеры и другие элементы контроля экспрессии (например, сигналы полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию гена антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в Goeddel (*Gene Expression Technology. Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)). Предпочтительно, регуляторные последовательности для экспрессии в клетке-хозяине млекопитающего включают вирусные элементы, которые управляют экспрессией белка на высоком уровне в клетках млекопитающих, например, промоторы и/или энхансеры, происходящие из цитомегаловируса (CMV), вируса обезьян 40 (SV40), аденовирусов (например, основного позднего промотора аденовируса (AdMLP)) и полиомавируса. В качестве альтернативы могут быть использованы невирусные регуляторные последовательности, такие как промоторы убиквитина или промоторы  $\beta$ -глобина. Кроме того, регуляторные элементы состоят из последовательностей различного происхождения, таких как промоторная система SR $\alpha$ , которая содержит последовательность из раннего промотора SV40 и последовательность длинного концевой повтора вируса Т-клеточного лейкоза человека типа I (Takebe et al., (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472). Выбирают вектор экспрессии и регуляторные последовательности экспрессии, совместимые с используемой клеткой-хозяином экспрессии.

Ген легкой цепи антитела и ген тяжелой цепи антитела могут быть вставлены в один и тот же вектор экспрессии или разные векторы экспрессии. В предпочтительных вариантах осуществления вариабельные области встраивают в вектор экспрессии, который кодирует константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи желаемого изотипа для конструирования гена полноразмерного антитела, так что VH функционально связана с CH в векторе, а VL функционально связана с CL в векторе. Кроме того, рекомбинантный вектор экспрессии может кодировать сигнальный пептид, который облегчает секрецию цепей антитела из клетки-хозяина. Ген цепи антитела может быть клонирован в вектор таким образом, что сигнальный пептид связан с аминоконцом гена цепи антитела в рамке считывания. Сигнальный пептид может представлять собой сигнальный пептид иммуноглобулина или гетерологичный сигнальный пептид (т. е. сигнальный пептид из неиммуноглобулинового белка).

В дополнение к генам цепи антитела и регуляторным последовательностям рекомбинантный вектор экспрессии согласно настоящему изобретению может нести другие последовательности, например, последовательность, регуливающую репликацию вектора в клетке-хозяине (например, точку начала репликации), и ген селективируемого маркера.

Для экспрессии легкой цепи и тяжелой цепи клетки-хозяева трансфицируют векторами экспрессии, кодирующими тяжелую цепь и легкую цепь, с использованием стандартных методик. Различные формы «трансфекции» включают различные методы введения экзогенной ДНК в прокариотические или эукариотические клетки-хозяева, как правило, например, электропорацию, осаждение фосфатом кальция, трансфекцию ДЭАЭ-декстраном и т. д. Хотя экспрессия антитела согласно настоящему изобретению в прокариотических или эукариотических клетках-хозяевах теоретически возможна, экспрессия антитела в эукариотических клетках является предпочтительной, а экспрессия антитела в клетках-хозяевах млекопитающих является наиболее предпочтительной. Это связано с тем, что эукариотические клетки, особенно клетки млекопитающих, с большей вероятностью собирают и секретируют должным образом свернутые и иммунологически активные антитела, чем прокариотические клетки. Предпочтительные клетки-хозяева млекопитающих для экспрессии рекомбинантного антитела согласно настоящему изобретению включают клетки яичника китайского хомячка (клетки CHO) (включая клетки dhfr-CHO, используемые с селективируемым маркером DHFR, как описано в Uglab and Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220, селективируемый маркер DHFR описан, например, в R. J. Kaufman and P. A. Sharp (1982) *J. Mol. Biol.* 159:601-621), клетки миеломы NSO, клетки COS и клетки SP2. Другая предпочтительная система экспрессии, особенно при использовании клеток миеломы NSO, представляет собой систему экспрессии гена GS, описанную в WO87/04462, WO89/01036 и EP338841. Когда рекомбинантный вектор экспрессии, кодирующий ген антитела, вводят в клетку-хозяина млекопитающего, антитело получают путем культивирования клетки-хозяина в течение периода времени, достаточного для обеспечения экспрессии антитела в клетке-хозяине или предпочтительно достаточного для обеспечения секреции антитела в среду, в которой растет клетка-хозяин. Антитело может быть выделено из культуральной среды стандартными методами очистки белка.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более из антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может необязательно содержать один или более других фармацевтически активных ингредиентов, например, другое антитело (например, антитело к IgE) или лекарственное средство.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению подходит для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В зависимости от способа введения активный ингредиент может быть инкапсулирован в материал, защищающий его от кислот и других естественных условий, которые могут его инактивировать. Фраза «парентеральное введение», используемая в настоящем документе, относится к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, которые обычно выполняют путем инъекции, включая, не ограничиваясь перечисленным, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть введена непарентеральным путем, например, местным, эпидермальным или мукозальным путем, таким как интраназальное, пероральное, вагинальное, ректальное, сублингвальное или местное введение.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в форме стерильного водного раствора или дисперсии. Они также могут быть составлены в микроэмульсиях, липосомах или других упорядоченных структурах, подходящих для высоких концентраций лекарственных средств.

Схему введения корректируют для обеспечения наилучшего желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, может быть введена одна большая доза, может быть введено несколько дробных доз в течение некоторого времени, или доза может быть уменьшена или увеличена пропорционально критичности ситуации лечения. Особенно предпочтительно составлять парентеральные композиции в единичных дозированных формах для простоты введения и однородности дозировки. Единичные дозированные формы в контексте настоящего документа относятся к физически дискретным единицам однократной дозы, подходящим для субъекта, подлежащего лечению, причем каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. В качестве альтернативы, антитело может быть введено в виде состава с замедленным высвобождением, и в этом случае требуемая частота введения снижается.



При введении антитела доза может находиться в диапазоне от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела хозяина.

Антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению имеет множество применений *in vitro* и *in vivo*, относящихся к диагностике, лечению и/или предупреждению опосредованных и связанных с IL-36/IL-36R заболеваний и патологических состояний. Антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, фармацевтическая композиция, мультиспецифичная молекула, иммуноконъюгат, CAR-T-клетка, генный вектор или молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту-человеку для предотвращения, облегчения, улучшения или лечения опосредованных и связанных с IL-36/IL-36R заболеваний и патологических состояний.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования передачи сигнала IL-36/IL-36R у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, метаболическое нарушение или рак.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения опосредованных и связанных с IL-36/IL-36R заболеваний и патологических состояний у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента, фармацевтической композиции, мультиспецифичной молекулы, иммуноконъюгата, CAR-T-клетки, генного вектора или молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых конкретных вариантах осуществления, в применениях и способах, опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, метаболические нарушения, рак и т. п. В некоторых конкретных вариантах осуществления, в применениях и способах, опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, нефрит,

гнойный гидраденит и/или ревматоидный артрит, и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления, в применениях и способах, опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают рак, например, солидную опухоль или несолидную опухоль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена комбинированная терапия, в которой антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент согласно настоящему изобретению вводят совместно с одним или более другими антителами или лекарственными средствами, способными предотвращать, облегчать, улучшать или лечить опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния. В некоторых вариантах осуществления опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, метаболические нарушения, рак и т. п.

В некоторых конкретных вариантах осуществления опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, нефрит, гнойный гидраденит и/или ревматоидный артрит, и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения псориаза, ладонно-подошвенного пустулеза, атопического дерматита, воспалительного заболевания кишечника, нефрита, гнойного гидраденита и/или ревматоидного артрита у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных антител, например, антитела IgE, антитела к IL4, антитела к IL13 и/или антитела к IL5. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения псориаза, ладонно-подошвенного пустулеза, атопического дерматита, воспалительного заболевания кишечника, нефрита, гнойного гидраденита и/или ревматоидного артрита у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных лекарственных средств, например, противоаллергического лекарственного средства. Другие виды лечения, которые могут быть осуществлены в комбинации с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению, также включают: снижение или предотвращение воздействия аллергена, гормональную терапию, хирургическое вмешательство и т. д. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых конкретных вариантах осуществления опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают рак, например, солидную опухоль или несолитарную опухоль. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных антител, например, антитела к PD-1, антитела к PD-L1 и/или антитела к CTLA-4. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к IL-36R или его антигенсвязывающего фрагмента согласно настоящему изобретению и одного или более дополнительных лекарственных средств, например, низкомолекулярного противоракового средства, например, химиотерапевтического средства. Другие виды лечения, которые могут быть осуществлены в комбинации с антителом к IL-36R или его антигенсвязывающим фрагментом согласно настоящему изобретению, также включают: хирургическое вмешательство, лучевую терапию и т. д. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Аутоиммунное заболевание относится к любому заболеванию, нарушению или патологическому состоянию организма, которое атакует и повреждает его ткани, вызванному чрезмерной активацией иммунной системы, такому как рассеянный склероз, склеродермия, астма, гнойный гидраденит, артрит (включая ревматоидный артрит и псориатический артрит), анкилозирующий спондилит, псориаз (включая вульгарный псориаз, пустулезный псориаз, например, локальный пустулезный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз (ГПП)), ладонно-подошвенный пустулез (ЛПП), системную красную волчанку (СКВ), болезнь Крона и язвенный колит.

Воспалительное заболевание относится к любому заболеванию, нарушению или патологическому состоянию с симптомами чрезмерного воспаления, повреждением тканей хозяина или потерей функции из-за чрезмерных или неконтролируемых воспалительных ответов, включая аллергическое воспаление кожи, почек, легких, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, такому как атопический дерматит, обыкновенные угри, кожная сыпь, аллергический ринит, нефрит, воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), пищевые аллергии и другие аллергии.

Примеры респираторных заболеваний, которые можно лечить способом согласно настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь перечисленным: астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

Рак относится к широкому спектру заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом патологически измененных клеток в организме. «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль. Раковые заболевания, которые можно лечить способом согласно настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь перечисленным: карциномы, саркомы, лимфомы, бластомы и лейкозы.

Комбинация терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, может быть введена одновременно в виде одной композиции в фармацевтически приемлемом носителе или введена одновременно в виде отдельных композиций, где каждый агент находится в фармацевтически приемлемом носителе. В другом варианте осуществления комбинация терапевтических агентов может быть введена последовательно.

Кроме того, если комбинированную терапию вводят несколько раз и агенты вводят последовательно, последовательность в последовательном введении в каждый момент времени может быть изменена или сохранена, и последовательное введение может быть объединено с одновременным введением или любой их комбинацией.

Хотя вышеизложенное изобретение было подробно описано путем предоставления иллюстраций и примеров с целью четкого понимания, специалистам в данной области техники в свете раскрытия настоящего изобретения будет ясно, что в настоящее изобретение могут быть внесены определенные изменения и модификации без отступления от сущности или объема прилагаемой формулы изобретения. Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано описанием следующих примеров, которые не имеют ограничительного характера. Специалисты в данной области техники легко идентифицируют множество не представляющих важность параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу аналогичных результатов.

Если не указано иное, при практической реализации настоящего изобретения будут использованы общепринятые способы в области химии белков, биохимии, методов рекомбинантной ДНК и фармакологии в данной области техники.

### **Пример**

#### **Пример 1. Получение тестируемого белка**

Рекомбинантный белок hIL36R-ECD mFc (SEQ ID NO: 76) состоял из внеклеточной области hIL-36R и Fc тяжелой цепи мышинового антитела, рекомбинантный белок hIL36R-ECD hFc (SEQ ID NO: 77) состоял из внеклеточной области hIL-36R и Fc тяжелой цепи человеческого антитела, рекомбинантный белок CynoIL36R-ECD mFc (SEQ ID NO: 79) состоял из внеклеточной области IL-36R яванского макака и Fc тяжелой цепи мышинового

антитела, и рекомбинантный белок CynoIL36R-ECD hFc (SEQ ID NO: 80) состоял из внеклеточной области IL-36R яванского макака и Fc тяжелой цепи человеческого антитела. кДНК, кодирующие описанные выше рекомбинантные белки, были получены путем синтеза генов и субклонированы в векторы экспрессии pcDNA3.1 (Invitrogen V-790), соответственно, и эти векторы экспрессии были трансфицированы в клетки ExpiCHO для временной экспрессии. Через 7 дней культивирования клеток ExpiCHO рекомбинантные белки hIL36R-ECD mFc, CynoIL36R-ECD mFc, hIL36R-ECD hFc и CynoIL36R-ECD hFc в супернатантах клеточной культуры очищали с помощью колонки с белком А (GE Healthcare), соответственно, для обнаружения с помощью скрининга на более поздних стадиях.

#### Пример 2. Получение гибридных моноклональных антител к IL-36R

Белок IL-1Rrp2/IL-1R6 человека, белок His-метки (ACROBiosystems, IL2-H52H6) (100 мкг/мышь) использовали в качестве иммуногена, который тщательно смешивали и эмульгировали с равными объемами полного адьюванта Фрейнда (первичная иммунизация) или неполного адьюванта Фрейнда (бустерная иммунизация), и иммунизировали мышей BALB/c подкожно каждые 2 недели в течение 6 недель. За три дня до слияния клеток выполняли внутрибрюшинную инъекцию иммуногена без адьюванта (50 мкг/мышь). Мышей с высоким титром антител в сыворотке и постепенным увеличением отбирали, и выделяли лимфоциты селезенки мышей в стерильной среде. Лимфоциты селезенки ( $1 \times 10^8$ ) иммунизированных мышей сливали с клетками миеломы Sp2/0 ( $5 \times 10^7$ ) методом электрического слияния с получением клеток гибридомы. После слияния клетки гибридомы ресуспендировали в полной среде НАТ, а затем добавляли в 96-луночный планшет при  $1 \times 10^7$  клеток/лунку и культивировали в инкубаторе, содержащем 5% CO<sub>2</sub> при 37 °C. С 6 по 7 день после слияния среду удаляли. В каждую лунку добавляли 200 мкл полной среды НАТ. Культивирование проводили при 37 °C в инкубаторе, содержащем 5% CO<sub>2</sub>, в течение 1 дня, а затем собирали культуральный супернатант из 96-луночного планшета. Активность связывания антитела в культуральном супернатанте с hIL-36R измеряли с помощью ELISA (см. метод в примере 5), активность связывания антитела в культуральном супернатанте с клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R или CynoIL-36R, измеряли с помощью FACS (см. метод в примере 6), и функцию антитела в культуральном супернатанте в отношении блокирования связывания белка IL36 с клетками, сверхэкспрессирующими hIL-36R или CynoIL-36R, измеряли с помощью FACS (см. метод в примере 7). Антитела, обладающие активностью связывания и блокирующей функцией, подвергали скринингу, и их соответствующие клоны, например,

клоны 72C1, 84C4, 74B4D6, 58A8D1 и 6G10, субклонировали путем предельного разведения.

### Пример 3. Конструирование и экспрессия химерных антител к hIL-36R

Тотальную РНК выделяли в виде матрицы из клеток гибридомы, подвергнутых скринингу в примере 2, с использованием набора для экстракции тотальной РНК (Takara, кат.: 9767), и синтезировали кДНК первой цепи с использованием обратной транскриптазы superscript III (Thermo, 18080051). Используя кДНК первой цепи в качестве матрицы, последовательности переменных областей антител затем амплифицировали с помощью реакций ПЦР с использованием вырожденных праймеров IgG мыши. Смесь для ПЦР электрофоретически разделяли в 1% геле агароза/трис-борат, содержащем 0,5 мкг/мл бромида этидия. Определяли положение фрагмента продукта амплификации, и продукт ПЦР извлекали и очищали с использованием набора для извлечения продуктов ПЦР (Corning, AP-PCR-250). Очищенный продукт ПЦР клонировали в вектор pMD-19T (Takara, 6013) и трансформировали в компетентные клетки *Escherichia coli* DH5 $\alpha$  (Takara, 9057). Положительные клоны подвергали скринингу с помощью ПЦР для отбора колоний, и проводили секвенирование ДНК на положительных клонах с получением последовательностей переменной области тяжелой цепи и переменной области легкой цепи антитела, таких как 72C1 (SEQ ID NO: 7 и 15), 84C4 (SEQ ID NO: 27 и 39), 74B4D6 (SEQ ID NO: 51 и 52), 58A8D1 (SEQ ID NO: 59 и 60) и 6G10 (SEQ ID NO: 67 и 68).

Синтетический фрагмент гена области VL мышинового антитела связывали с константной областью легкой к-цепи человека для конструирования химерной легкой цепи, а синтетический фрагмент гена области VH мышинового антитела связывали с константной областью тяжелой цепи IgG4 человека для конструирования химерной тяжелой цепи. Вектор, содержащий ДНК химерной легкой цепи, и вектор, содержащий ДНК химерной тяжелой цепи, трансфицировали в клетки Expi CHO для временной экспрессии, и химерное антитело в супернатанте клеточной культуры очищали с использованием колонки с белком А (GE Healthcare) через 7 дней после культивирования клеток Expi CHO. Константная область легкой к-цепи человека имела аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, а константная область тяжелой цепи IgG4 человека имела аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71. «xi» согласно настоящему изобретению относится к химерному антителу. Например, xi72C1 относится к химерному антителу 72C1.

### Пример 4. Определение аффинности антител к IL-36R

Аффинность антител к IL-36R к CyноIL36R-ECD mFc и белку IL-1Rrp2/IL-1R6 человека, His-метка (ACROBiosystems, IL2-H52H6) измеряли с помощью прибора для анализа молекулярных взаимодействий ForteBio. Сначала активировали биосенсор ProA (SARTORIUS, 18-5010), а затем биосенсор погружали в раствор, содержащий 5 мкг/мл антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или эталонного антитела (BI655130 от Boehringer Ingelheim, полученного собственными силами, аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей которого были представлены в SEQ ID NO: 81 и 83) для захвата антитела к IL36R. Затем биосенсор использовали для связывания CyноIL36R-ECD mFc или белка IL-1Rrp2/IL-1R6 человека, His-метка, который градиентно разводили (начальная концентрация составляла 200 нМ, 2-кратное градиентное разведение), сигналы ответа детектировали в реальном времени с использованием прибора для анализа молекулярных взаимодействий Fortebio (SARTORIUS, octet red 96e), и получали кривые ассоциации и диссоциации. После завершения диссоциации в каждом цикле биосенсор регенерировали для следующего захвата; процедуру повторяли до определения аффинности различных антител к IL-36R в отношении IL-36R. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения Fortebio Data Analysis 11.0 в модели связывания 1:1 (Ленгмюра) для определения значений  $k_a$  ( $k_{on}$ ) и  $k_d$  ( $k_{off}$ ), а константу диссоциации  $K_D$  рассчитывали как  $K_D = k_d/k_a$ . Метод детектирования в основном следовал рекомендациям производителя, и дополнительную информацию можно найти на сайте [www.fortebio.com](http://www.fortebio.com). Аффинность химерного антитела к IL-36R в отношении антигена IL36R человека приведена в таблице 2.1 и таблице 2.2.

Таблица 2.1. Аффинность химерных антител к IL-36R в отношении hIL-36R

hIL-36R			
Антитело	$K_{on}$ (1/Мс)	$K_{off}$ (1/с)	$K_D$ (М)
BI655130	6,41E+04	1,57E-05	2,45E-10
xi72C1	5,96E+04	4,38E-05	7,36E-10
xi74B4D6	7,04E+04	3,32E-04	4,72E-09

Таблица 2.2. Аффинность химерных антител к IL-36R в отношении hIL-36R

hIL-36R			
Антитело	$K_{on}$ (1/Мс)	$K_{off}$ (1/с)	$K_D$ (М)
BI655130	5,86E+04	1,29E-05	2,20E-10
xi84C4	1,06E+05	7,00E-05	6,60E-10
xi58A8D1	3,60E+04	9,15E-06	2,54E-10

xi6G10	5,69E+04	5,01E-05	8,81E-10
--------	----------	----------	----------

#### Пример 5. Анализ связывания антител к IL-36R на основе ELISA

Активность связывания антител к IL-36R с IL-36R анализировали с помощью ELISA с использованием белка IL-1Rrp2/IL-1R6 человека, His-метки (ACROBiosystems, IL2-H52H6) и CytoIL36R-ECD mFc (для обнаружения химерных и гуманизированных антител), и белка hIL36R-ECD hFc и CytoIL36R-ECD hFc (для обнаружения гибридных антител) в качестве антигенов. 96-луночный планшет (Costar, 9018) покрывали 2 мкг/мл антигена по 100 мкл/лунку и инкубировали в течение ночи при 4 °C. После промывки 96-луночного планшета промывочным буфером (PBS, содержащим 0,05% об./об. Tween 20) добавляли блокирующий буфер (PBS, содержащий 2% бычьего сывороточного альбумина) для блокирования при 37 °C в течение 2 ч. После промывки 96-луночного планшета промывочным буфером в каждую лунку добавляли 100 мкл градиентно разведенного антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или эталонного антитела VI655130 (начальная концентрация антитела составляла 66 нМ, 4-кратное градиентное разведение), и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. После промывки 96-луночного планшета промывочным буфером в каждую лунку добавляли 100 мкл рекомбинантного белка A/G, конъюгированного с пероксидазой хрена (ThermoScientific, 32490), и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 1 ч. После промывки 96-луночного планшета промывочным буфером в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора ТМВ (Thermo, 00-4201-56) и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 2 мин. Наконец, в каждую лунку добавляли 100 мкл стоп-раствора (2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) для остановки реакции. Поглощение считывали при 450 нм с помощью считывающего устройства для микропланшетов (PE, Envision), полученные данные анализировали с помощью GraphPad Prism и рассчитывали EC<sub>50</sub>. EC<sub>50</sub> связывания химерных антител к IL-36R с hIL-36R в анализе ELISA показана на ФИГ. 1, а EC<sub>50</sub> связывания химерных антител к IL-36R с CytoIL-36R в анализе ELISA показана на ФИГ. 2. Связывание VI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

#### Пример 6. Клеточный анализ связывания антител к IL-36R

Активность связывания антител к IL-36R с линиями клеток (293T-hIL36R-NFκB), сверхэкспрессирующими IL-36R человека (SEQ ID NO: 75), и линиями клеток (293T-CytoIL36R-NFκB), сверхэкспрессирующими IL-36R яванского макака (SEQ ID NO: 78), анализировали методом на основе FACS. Плазмиду pGL4.32 [luc2P/NF-κB-RE/Hygro]



Vector (Promega, E8491) трансфицировали в клетки HEK293T в соответствии с инструкциями для реагента для трансфекции lipofectamine 3000 (Thermo, L3000015) с получением стабильных линий клеток 293T-NFκB. Затем кодирующие последовательности hIL-36R и CynoIL-36R вставляли в сайты BamHI и XhoI вектора pcDNA3.1/Zeo (+), соответственно, с получением рекомбинантных плазмид pcDNA3.1/Zeo (+)-hIL36R и pcDNA3.1/Zeo (+)-CynoIL36R. Две рекомбинантные плазмиды трансфицировали в стабильные линии клеток 293T-NFκB, соответственно, в соответствии с инструкциями реагента для трансфекции lipofectamine 3000 (Thermo, L3000015), в результате чего получали линии клеток 293T-hIL36R-NFκB и линии клеток 293T-CynoIL36R-NFκB.

Клетки 293T-hIL36R-NFκB и клетки 293T-CynoIL36R-NFκB в логарифмической фазе роста и в хорошем состоянии клеток добавляли в 96-луночный культуральный планшет при  $2 \times 10^5$  клеток/лунку, супернатант отбрасывали, а затем добавляли в 96-луночный планшет градиентно разведенное антитело к IL-36R согласно настоящему изобретению или эталонное антитело BI655130 (20 мкг/мл для начальной концентрации антитела в анализе связывания 293T-hIL36R-NFκB, 3-кратное градиентное разведение; 40 мкг/мл для начальной концентрации антитела в анализе связывания 293T-CynoIL36R-NFκB, 2-кратное градиентное разведение) и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин. После промывки клеток PBS в каждую лунку добавляли 100 мкл вторичного козьего антитела к IgG человека (Jackson, 109-116-170), разведенного в соотношении 1:200, и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. После промывки клеток PBS клетки ресуспендировали 100 мкл PBS, а затем детектировали сигнал флуоресценции с помощью проточного цитометра (BD, Accuri C6). Способность связывания антител к IL-36R с hIL36R и CynoIL36R на поверхности клеток 293T измеряли по средней интенсивности флуоресценции (MFI) окрашивания. Соотношение представляло собой соотношение средней интенсивности флуоресценции (MFI) экспериментальной группы/фоновой MFI, и полученные данные анализировали с использованием GraphPad Prism. EC<sub>50</sub> связывания химерных антител к IL-36R с hIL-36R на клетках 293T-hIL36R-NFκB показана на ФИГ. 3А-3В, EC<sub>50</sub> связывания химерных антител к IL-36R с CynoIL-36R на клетках 293T-CynoIL36R-NFκB показана на ФИГ. 4, связывание BI655130 показано в качестве контроля, а связывание IgG4 показано в качестве отрицательного контроля.

Пример 7 Анализ блокирования антителами к IL-36R взаимодействия между IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$  и IL36 $\gamma$  и линиями клеток, сверхэкспрессирующими IL-36R человека, и линиями клеток, сверхэкспрессирующими IL-36R яванского макака

На основе анализов хемилюминесценции анализировали функцию антител к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между hIL36 $\alpha$  (R&D, 6995-IL-010), hIL36 $\beta$  (R&D, 6834-ILB-025) и hIL36 $\gamma$  (R&D, 6835-IL-010), и линиями клеток, сверхэкспрессирующими IL36R человека (293T-hIL36R-NF $\kappa$ B) и линиями клеток, сверхэкспрессирующими IL36R яванского макака (293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B). Способ получения линий клеток 293T-hIL36R-NF $\kappa$ B и 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B приведен в примере 6. Когда белок hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  или hIL36 $\gamma$  связывался с IL-36R на поверхности клетки, природный белок IL-1RAcP на поверхности клетки 293T рекрутировался для совместного действия для активации нисходящего сигнального пути NF $\kappa$ B, индукции экспрессии люциферазы и реакции с детектирующим субстратом для генерации сигнала флуоресценции. Таким образом, когда антитело к IL-36R присутствовало в системе анализа, оно было способно блокировать связывание hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ , и IL-36R, что приводило к снижению детектируемого сигнала.

Клетки 293T-hIL36R-NF $\kappa$ B и клетки 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B в логарифмической фазе роста и в хорошем состоянии клеток разводили до концентрации  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл культуральной средой, соответственно, и инокулировали в 384-луночный планшет в концентрации 5 мкл/лунку. Затем в каждую лунку добавляли 15 мкл градиентно разведенного антитела к IL-36R согласно настоящему изобретению или эталонного антитела VI655130 (в анализе 293T-hIL36R-NF $\kappa$ B начальная концентрация антитела составляла 20 мкг/мл, 3-кратное градиентное разведение; в анализе 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B начальная концентрация антитела составляла 40 мкг/мл, 2-кратное градиентное разведение) и инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °C в течение 60 мин. После инкубации в каждую лунку добавляли 5 мкл hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  или hIL36 $\alpha\beta\gamma$  (в анализе 293T-hIL36R-NF $\kappa$ B конечная концентрация hIL36 $\alpha$  составляла 100 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\beta$  составляла 20 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\gamma$  составляла 10 нг/мл, и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  получали путем смешивания растворов hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ , где конечные концентрации этих трех компонентов составляли 100 нг/мл, 20 нг/мл и 10 нг/мл, соответственно; в анализе 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B конечная концентрация hIL36 $\alpha$  составляла 3,33 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\beta$  составляла 1 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\gamma$  составляла 0,006 нг/мл, и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  получали путем смешивания растворов hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ , где конечные концентрации этих трех компонентов составляли 3,33 нг/мл, 1 нг/мл и 0,006 нг/мл, соответственно), хорошо перемешивали при

низкой скорости центрифугирования и инкубировали в течение ночи в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °C. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл реагента для анализа люциферазы ONE-Glo™ (Promega, E6120) и проводили реакцию в течение 2-5 мин в темноте, и считывали хемилюминесцентный сигнал с помощью считывающего устройства для микропланшетов (PE, Envision). Полученные данные анализировали с помощью GraphPad Prism и рассчитывали значения IC<sub>50</sub> и степень ингибирования (степень ингибирования = (значение люминесценции группы без добавления антитела – значение люминесценции группы антитела) / (значение люминесценции группы без добавления антитела – значение люминесценции холостой контрольной группы) × 100%). Результаты блокирования химерным антителом к IL-36R взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β и hIL36γ, и hIL-36R на клетках 293T-hIL36R-NFκB показаны на ФИГ. 5A-5B, 5C-5D и 5E-5F, соответственно, а результаты блокирования химерным антителом к IL-36R взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β и hIL36γ, и СуноIL-36R на клетках 293T-СуноIL36R-NFκB показаны на ФИГ. 6A, 6B и 6C, соответственно.

Пример 8. Анализ блокирования антителами к IL-36R взаимодействия между белками IL36α, IL36β и IL36γ, и клетками OVCAR8 или NHK, естественным образом экспрессирующими белок IL36R

На основании анализов ELISA анализировали функцию антител к IL-36R в отношении блокирования взаимодействия между hIL36α (R&D, 6995-IL-010), hIL36β (R&D, 6834-ILB-025) и hIL36γ (R&D, 6835-IL-010), и клетками рака яичника человека OVCAR8, естественным образом экспрессирующими IL-36R (приобретенными у Nanjing Sobioger), или нормальными эпидермальными кератиноцитами человека (также известными как клетки NHK, приобретенными у ATCC), естественным образом экспрессирующими IL-36R. Когда белки hIL36α, hIL36β или hIL36γ связывались с IL-36R на поверхности клетки, белок IL-1RACp рекрутировался для индукции нисходящих сигнальных путей для продукции цитокина IL-8. Следовательно, когда антитело к IL-36R присутствовало в системе анализа, оно было способно блокировать связывание hIL36α, hIL36β и hIL36γ с IL-36R для ингибирования продукции IL-8.

Клетки OVCAR8 и клетки NHK в логарифмической фазе роста и в хорошем состоянии клеток разбавляли до концентрации  $1 \times 10^5$  клеток/мл культуральной средой, инокулировали в 96-луночный планшет при 100 мкл/лунку (т. е. 10000 клеток в каждой лунке) и культивировали в течение ночи в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °C. Супернатант отбрасывали и в каждую лунку добавляли 100 мкл культуральной среды. Затем в каждую лунку добавляли 50 мкл градиентно разведенного антитела к IL-36R согласно настоящему

изобретению или эталонного антитела VI655130 (начальная концентрация антитела составляла 1000 мкг/мл, 3-кратное градиентное разведение) и инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °C в течение 60 мин. После инкубации в каждую лунку добавляли 50 мкл hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  или hIL36 $\alpha\beta\gamma$  (конечная концентрация hIL36 $\alpha$  составляла 15 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\beta$  составляла 4 нг/мл, конечная концентрация hIL36 $\gamma$  составляла 2 нг/мл, и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  получали путем смешивания растворов hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ , где конечные концентрации этих трех компонентов составляли 15 нг/мл, 4 нг/мл и 2 нг/мл, соответственно), хорошо перемешивали при низкой скорости центрифугирования и инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при 37 °C в течение 48 ч. Собирали супернатант и определяли содержание IL-8 в супернатанте 96-луночного планшета в соответствии с инструкциями набора для обнаружения IL-8 (R&D, DY208), и считывали значение OD450 с помощью считывающего устройства микропланшетов (PE, Envision). Полученные данные анализировали с помощью GraphPad Prism и рассчитывали значения IC50 и степень ингибирования (степень ингибирования = (значение люминесценции группы без добавления антитела – значение люминесценции группы антитела) / (значение люминесценции группы без добавления антитела – значение люминесценции холостой контрольной группы)  $\times$  100%). Результаты блокирования химерными антителами к IL-36R взаимодействия между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$  и клетками OVCAR8 показаны на ФИГ. 7A-7B, 7C-7D и 7E-7F, соответственно, и результаты блокирования химерными антителами к IL-36R взаимодействия между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$  и клетками NHK показаны на ФИГ. 8A-8B, 8C и 8D, соответственно.

#### Пример 9. Гуманизация мышинных моноклональных антител к IL-36R

Мышинные антитела 72C1 и 84C4 были выбраны для дизайна гуманизации. Каркасную область антитела зародышевой линии человека, которая может быть использована для гуманизации мышинового антитела, подвергали скринингу с использованием метода привития CDR. CDR мышинового антитела вставляли в выбранные каркасные области путем скрининга антитела зародышевой линии человека или его подтипа, имеющего самую высокую идентичность аминокислотной последовательности варибельной области мышинового антитела. И остатки каркасной области и/или области CDR дополнительно мутировали с получением большего количества антител-кандидатов. Из мышинового антитела 72C1 можно было получить в общей сложности 6 гуманизированных антител, из мышинового антитела 84C4 можно было получить в общей сложности 10 гуманизированных антител, и аминокислотные последовательности

вариабельной области тяжелой цепи и вариабельной области легкой цепи гуманизированных антител представляют собой следующие:

hz72C1-1.1 (SEQ ID NO: 9, 17), hz72C1-1.2 (SEQ ID NO: 11, 17), hz72C1-1.3 (SEQ ID NO: 13, 17), hz72C1-2.1 (SEQ ID NO: 9, 19), hz72C1-2.2 (SEQ ID NO: 11, 19), hz72C1-2.3 (SEQ ID NO: 13, 19); hz84C4-1.1 (SEQ ID NO: 29, 41), hz84C4-1.2 (SEQ ID NO: 31, 41), hz84C4-1.3 (SEQ ID NO: 33, 41), hz84C4-1.4 (SEQ ID NO: 35, 41), hz84C4-1.5 (SEQ ID NO: 37, 41), hz84C4-2.1 (SEQ ID NO: 29, 43), hz84C4-2.2 (SEQ ID NO: 31, 43), hz84C4-2.3 (SEQ ID NO: 33, 43), hz84C4-2.4 (SEQ ID NO: 35, 43), hz84C4-2.5 (SEQ ID NO: 37, 43).

Синтетический фрагмент гена области VL гуманизированного антитела лигировали с константной областью легкой к-цепи человека для конструирования гуманизированной легкой цепи, а синтетический фрагмент гена области VL гуманизированного антитела лигировали с константной областью тяжелой цепи IgG4 человека для конструирования гуманизированной тяжелой цепи. Вектор, содержащий ДНК гуманизированной легкой цепи, и вектор, содержащий ДНК гуманизированной тяжелой цепи, трансфицировали в клетки ExpiCHO для экспрессии белка, и через 7 дней культивирования клеток ExpiCHO гуманизированное антитело в супернатанте клеточной культуры очищали с использованием колонки с белком А (GE Healthcare). Константная область легкой к-цепи человека имела аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, а константная область тяжелой цепи IgG4 человека имела аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71. «hz» согласно настоящему изобретению относится к гуманизированным антителам. Например, hz72C1 относится к гуманизированным антителам 72C1.

#### Пример 10. Анализы биологических функций гуманизированных антител к IL-36R

Анализы аффинности, связывания и блокирования гуманизированных антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-1.3, hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3, а также hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5, проводили в соответствии с методами примера 4, примера 5, примера 6, примера 7 и примера 8. Аффинность гуманизированных антител к IL-36R в отношении hIL-36R и CynoIL-36R показана в таблице 3.1 и таблице 3.2.

Таблица 3.1. Аффинность гуманизированных антител к IL-36R в отношении hIL-36R и CynoIL-36R

Антитело	hIL-36R			CynoIL-36R		
	$k_{on}$ (1/Mc)	$k_{off}$ (1/c)	$K_D$ (M)	$k_{on}$ (1/Mc)	$k_{off}$ (1/c)	$K_D$ (M)
BI655130	6,41E+04	1,57E-05	2,45E-10	2,95E+04	7,26E-05	2,46E-09

xi72C1	5,96E+04	4,38E-05	7,36E-10	2,57E+04	9,04E-06	3,52E-10
hz72C1-1.1	1,13E+05	1,81E-05	1,60E-10	2,28E+04	1,51E-05	6,60E-10
hz72C1-1.2	1,11E+05	3,91E-06	3,51E-11	/	/	/
hz72C1-1.3	1,19E+05	8,80E-06	7,43E-11	2,12E+04	9,42E-06	4,45E-10
hz72C1-2.1	7,04E+04	7,81E-07	1,11E-11	/	/	/
hz72C1-2.2	6,24E+04	<1,0E-07	<1,0E-12	/	/	/
hz72C1-2.3	6,33E+04	1,12E-05	1,77E-10	/	/	/

Примечание: “\” означает не обнаружено

Таблица 3.2. Аффинность гуманизированных антител к IL-36R в отношении hIL-36R

Антитело	hIL-36R		
	$k_{on}$ (1/Мс)	$k_{off}$ (1/с)	$K_D$ (М)
BI655130	8,19E+04	5,84E-05	7,13E-10
hz84C4-1.1	1,07E+05	1,02E-04	9,58E-10
hz84C4-1.2	1,00E+05	1,61E-04	1,61E-09
hz84C4-1.3	6,19E+04	3,26E-05	5,27E-10
hz84C4-1.4	1,19E+05	2,36E-04	1,98E-09
hz84C4-1.5	1,00E+05	1,34E-04	1,34E-09
hz84C4-2.1	9,45E+04	1,16E-04	1,22E-09
hz84C4-2.2	9,15E+04	1,42E-04	1,55E-09
hz84C4-2.3	6,16E+04	5,12E-05	8,31E-10
hz84C4-2.4	1,05E+05	1,96E-04	1,88E-09
hz84C4-2.5	9,64E+04	1,38E-04	1,44E-09

$EC_{50}$  связывания гуманизированных антител к IL-36R с hIL-36R в анализе ELISA показана на ФИГ. 9А-9В, а  $EC_{50}$  связывания гуманизированных антител к IL-36R с СуноIL-36R в анализе ELISA показана на ФИГ. 10.

$EC_{50}$  связывания гуманизированных антител к IL-36R с hIL-36R на клетках 293Т-hIL36R-NFκB показана на ФИГ. 11А-11В, а  $EC_{50}$  связывания гуманизированных антител к IL-36R с СуноIL-36R на клетках 293Т-СуноIL36R-NFκB показана на ФИГ. 12А-12В.

Результаты в отношении блокирования гуманизированными антителами к IL-36R взаимодействия между белками hIL36α, hIL36β, hIL36γ и hIL36αβγ, и hIL-36R на клетках 293Т-hIL36R-NFκB показаны на ФИГ. 13А-13В, 13С-13D, 13Е-13F и 13G-13H, соответственно, и в таблице 4.1 и таблице 4.2.

Таблица 4.1. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и hIL-36R на клетках 293Т-hIL36R-NF $\kappa$ B

Антитело	Клетка 293Т-hIL36R-NF $\kappa$ B							
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	6,09E-09	84,48	2,45E-09	86,67	~1,32E-08	79,24	2,36E-08	81,21
hz72C1-1.1	9,56E-09	99,57	3,07E-09	94,59	2,82E-08	98,14	5,27E-08	108,8
hz72C1-1.2	1,04E-08	100,79	5,07E-09	96,94	2,18E-08	98,36	~4,15E-08	86,67
hz72C1-1.3	6,82E-09	98,73	3,88E-09	96,66	1,88E-08	101,43	4,03E-08	90,13
hz72C1-2.1	9,83E-09	87,89	5,08E-09	92,29	3,72E-08	85,36	6,62E-08	70,52
hz72C1-2.2	1,61E-08	92,04	4,66E-09	94,67	3,68E-08	87,89	~4,44E-08	77,86
hz72C1-2.3	1,61E-08	90,8	2,93E-09	83,67	2,94E-08	89,00	~1,39E-08	66,28

Таблица 4.2. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и hIL-36R на клетках 293Т-hIL36R-NF $\kappa$ B

Антитело	Клетка 293Т-hIL36R-NF $\kappa$ B							
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	1,75E-09	83,63	2,21E-09	85,24	1,10E-09	81,02	3,27E-09	63,28
hz84C4-1.1	8,82E-10	84,14	9,28E-10	85,35	5,76E-10	83,51	1,82E-09	61,20
hz84C4-2.5	9,38E-10	85,70	7,66E-10	83,10	3,50E-10	84,68	~1,55E-09	54,39

Результаты в отношении блокирования гуманизированными антителами к IL-36R взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$  и клетками 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B показаны на ФИГ. 14А, 14В и 14С, соответственно, и в таблице 5.

Таблица 5. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$  и hIL36 $\gamma$ , и CynoIL-36R на клетках 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B

Антитело	Клетка 293T-CynoIL36R-NF $\kappa$ B					
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	2,77E-08	49,07%	5,63E-08	60,76%	1,19E-08	83,08%
hz72C1-1.1	3,15E-09	100,97%	3,09E-09	100,37%	1,66E-09	103,74%
hz72C1-1.3	3,13E-09	101,22%	2,70E-09	100,62%	1,65E-09	102,87%

Результаты в отношении блокирования гуманизированными антителами к IL-36R взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и клетками OVCAR8 показаны поочередно на ФИГ. 15А-15В, 15С-15D, 15Е-15F и 15G-15H, соответственно, и в таблице 6.1 и таблице 6.2.

Таблица 6.1. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и IL-36R на клетках OVCAR8

Антитело	Клетка OVCAR8							
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	4,34E-11	99,79	1,57E-11	99,7	1,42E-11	99,67	4,88E-11	99,87
hz72C1-1.1	3,02E-11	98,95	4,11E-11	98,36	2,59E-11	98,16	9,17E-11	97,5
hz72C1-1.2	6,21E-11	98,93	2,61E-11	98,16	1,38E-11	98,23	8,82E-11	97,92
hz72C1-1.3	4,08E-11	99,01	1,60E-11	98,37	2,42E-11	98,3	8,40E-11	97,65



hz72C1-2.1	1,43E-10	98,57	9,90E-11	98,35	8,27E-11	97,81	3,97E-10	96,38
hz72C1-2.2	1,94E-10	98,55	1,45E-10	98,05	7,60E-11	97,74	2,30E-10	97,12
hz72C1-2.3	2,17E-10	98,1	1,67E-10	97,93	5,31E-11	97,67	3,58E-10	94,96

Таблица 6.2. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и IL-36R на клетках OVCAR8

Антитело	Клетка OVCAR8							
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	1,60E-11	99,63	2,45E-11	99,09	8,12E-12	100,09	1,42E-11	99,87
hz84C4-1.1	6,38E-12	99,67	7,61E-12	99,30	4,77E-12	99,57	6,51E-12	99,89
hz84C4-1.2	8,50E-12	99,13	1,60E-12	98,94	8,99E-12	99,49	7,75E-12	99,23
hz84C4-1.3	-	20,62	-	21,81	~6,46E-12	59,49	5,33E-12	44,24
hz84C4-1.4	1,42E-11	99,50	1,46E-11	98,51	7,75E-12	99,40	1,12E-11	98,89
hz84C4-1.5	8,48E-12	99,52	1,06E-11	99,23	5,29E-12	99,57	7,24E-12	99,26
hz84C4-2.1	1,09E-11	99,91	5,70E-12	99,27	6,45E-12	99,60	3,66E-12	99,90
hz84C4-2.2	1,19E-11	99,18	8,59E-12	98,52	8,61E-12	98,73	1,31E-11	99,21
hz84C4-2.3	~6,47E-12	28,44	3,42E-12	18,58	~0,0062	41,51	~4,34E-12	40,59
hz84C4-2.4	7,52E-12	99,51	7,24E-12	99,10	5,15E-12	99,33	2,58E-12	98,80
hz84C4-2.5	6,45E-12	100,03	7,06E-12	99,38	6,62E-12	99,74	4,01E-12	99,15

Примечание: “-” означает несоответствующий

Результаты в отношении блокирования гуманизированными антителами к IL-36R взаимодействия между белками hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$  и клетками NHK показаны на ФИГ. 16А-16В, 16С-16D, 16Е-16F и 16G-16H, соответственно, и в таблице 7.1 и таблице 7.2.

Таблица 7.1. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и IL-36R на клетках NHK

Антитело	Клетка NHK
----------	------------

	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	1,26E-10	106	3,03E-10	100,74	4,42E-11	104,65	1,98E-10	98,88
hz72C1-1.1	2,19E-10	99,05	3,85E-10	86,73	1,21E-10	102,45	3,72E-10	93,7
hz72C1-1.2	1,19E-10	96,12	4,33E-10	84,74	1,14E-10	85,72	3,29E-10	89,58
hz72C1-1.3	7,09E-11	97,26	2,40E-10	90,3	1,03E-10	93,51	3,82E-10	90,34
hz72C1-2.1	1,13E-09	93,52	1,41E-09	82,06	2,41E-10	94,1	1,78E-9	84,56
hz72C1-2.2	2,45E-10	97,26	1,10E-09	82,53	1,18E-9	89,05	1,49E-9	85,27
hz72C1-2.3	1,80E-10	82,02	2,67E-09	78,29	5,60E-10	90,85	4,50E-9	79,95

Таблица 7.2. Способность гуманизированных антител к IL-36R блокировать взаимодействие между hIL36 $\alpha$ , hIL36 $\beta$ , hIL36 $\gamma$  и hIL36 $\alpha\beta\gamma$ , и IL-36R на клетках NHK

Антитело	Клетка NHK							
	hIL36 $\alpha$		hIL36 $\beta$		hIL36 $\gamma$		hIL36 $\alpha\beta\gamma$	
	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)	IC <sub>50</sub> (M)	Максимальная степень ингибирования (%)
BI655130	6,33E-11	101,02	3,29E-11	97,11	2,63E-11	106,57	7,27E-11	90,71
hz84C4-1.1	2,62E-11	103,39	2,27E-11	103,48	1,44E-11	102,52	5,25E-11	93,68
hz84C4-1.2	1,02E-10	92,54	9,53E-12	91,22	3,42E-12	98,34	6,67E-11	82,85
hz84C4-1.3	~2,41E-09	16,87	~1,43E-09	19,38	2,13E-09	57,55	~6,51E-12	40,74
hz84C4-1.4	3,71E-11	94,42	3,48E-11	93,51	5,01E-12	109,19	5,76E-11	92,46
hz84C4-1.5	2,87E-11	100,89	1,55E-11	100,52	1,27E-11	109,40	2,77E-11	96,95
hz84C4-2.1	5,23E-11	99,49	3,18E-11	96,77	1,81E-11	97,53	4,82E-11	107,48
hz84C4-2.2	8,45E-11	95,14	4,64E-11	95,83	6,21E-11	14,96	6,63E-11	100,35

hz84C4-2.3	~9,24E-13	44,50	~2,73E-11	23,39	8,76E-10	56,96	8,23E-11	33,13
hz84C4-2.4	4,68E-11	94,95	6,52E-11	92,68	1,12E-11	101,24	1,57E-10	95,58
hz84C4-2.5	4,81E-11	99,66	1,24E-11	101,80	8,40E-12	102,94	6,61E-11	98,52

Пример 11. Уровень экспрессии гуманизированных антител к IL-36R

кДНК, кодирующие hz72C1-1.1, hz72C1-1.3, hz84C4-1.1, hz84C4-2.5 и эталонное антитело BI655130, получали путем синтеза генов и субклонировали в вектор экспрессии pcDNA™ 3.1 (Invitrogen V-790), соответственно, и векторы экспрессии трансфицировали в клетки ExpiCHO для временной экспрессии. Затем hz72C1-1.1, hz72C1-1.3, hz84C4-1.1, hz84C4-2.5 и BI655130 очищали с использованием колонки MabSelect SuRe LX (GE Healthcare), соответственно. Концентрацию очищенного антитела определяли с помощью ультрамикроспектрофотометра (Thermo Scientific, Nanodrop2000); и чистоту очищенного антитела анализировали с использованием Superdex 200 increase 10/300 GL (GE healthcare), в которой подвижной фазой был натрий-фосфатный буфер (1X, pH 7,4), а длина волны детектирования составляла A280. Результаты показаны в таблице 8.1 и таблице 8.2. Уровень временной экспрессии hz72C1-1.1, hz72C1-1.3, hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 был значительно лучше, чем у BI655130.

Таблица 8.1. Уровень экспрессии и чистота гуманизированных антител к IL-36R

Антитело	Уровень экспрессии при временной трансфекции (7 дней)	Чистота по данным SEC (эксклюзионная хроматография)
BI655130	27 мг/л	99,9
hz72C1-1.1	103,5 мг/л	98,59
hz72C1-1.3	87 мг/л	99,21

Таблица 8.2. Уровень экспрессии и чистота гуманизированных антител к IL-36R

Антитело	Уровень экспрессии при временной трансфекции (8 дней)	Чистота по данным SEC
BI655130	25 мг/л	100
hz84C4-1.1	240 мг/л	100
hz84C4-2.5	285 мг/л	99,37

Пример 12. Фармакокинетический анализ *in vivo* гуманизированных антител к IL36R

Мышей ICR (приобретенных у Shanghai Sippe-Bk Lab Animal Co., Ltd.) использовали в качестве животных моделей и случайным образом делили на 3 группы по 6 мышей в каждой. В день эксперимента мышам ICR через хвостовую вену вводили hz72C1-1.1, hz72C1-1.3 и эталонное антитело BI655130, соответственно, в дозе введения 10 мг/кг и с кратностью введения 1 раз. Кровь брали в моменты времени: 0 минут до введения, 30 мин, 2 ч ( $\pm 1$  мин), 8 ч ( $\pm 1$  мин), 24 ч ( $\pm 2$  мин), 2 дня ( $\pm 2$  мин), 4 дня ( $\pm 2$  мин), 7 дней ( $\pm 2$  мин), 14 дней ( $\pm 5$  мин), 21 день ( $\pm 5$  мин) и 28 дней ( $\pm 5$  мин) после введения. Образцы крови собирали, супернатанты отделяли центрифугированием и анализировали на такие показатели, как концентрация в крови в супернатантах, с помощью ELISA (см. метод в примере 5). Методики экспериментов для hz84C4-1.1 и hz84C4-2.5 были идентичны описанным выше (т. е. методикам экспериментов для hz72C1-1.1 и hz72C1-1.3).

Результаты показаны в таблицах 9.1 и 9.2, где ФК параметры для hz72C1-1.1 и hz84C4-2.5 превосходили параметры BI655130, а ФК параметры для hz72C1-1.3 и hz84C4-1.1 были сопоставимы с параметрами BI655130.

Таблица 9.1. ФК параметры гуманизированных антител к IL-36R у мышей

ФК параметр	Среднее $\pm$ СКО		
	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.3
T <sub>max</sub> (сут)	0,0208 $\pm$ 0	0,0208 $\pm$ 0	0,0208 $\pm$ 0
C <sub>max</sub> (мг/мл)	177 $\pm$ 17,3	176 $\pm$ 4,04	135 $\pm$ 11,9
AUC(0-28сут) (сут*мкг/мл)	1063 $\pm$ 96,5	1137 $\pm$ 89,8	846 $\pm$ 71,0
t <sub>1/2</sub> (сут)	12,2 $\pm$ 1,17	13,4 $\pm$ 1,21	13,1 $\pm$ 0,660
MRT(0-28сут) (сут)	9,87 $\pm$ 0,385	10,4 $\pm$ 0,323	10,2 $\pm$ 0,181
CL (мл/сут/кг)	7,73 $\pm$ 0,697	6,94 $\pm$ 0,718	9,29 $\pm$ 0,858

Таблица 9.2. ФК параметры гуманизированных антител к IL-36R у мышей

ФК параметр	Среднее $\pm$ СКО		
	BI655130	hz84C4-1.1	hz84C4-2.5
T <sub>max</sub> (сут)	0,0208 $\pm$ 0	0,0208 $\pm$ 0	0,0208 $\pm$ 0
C <sub>max</sub> (мг/мл)	154 $\pm$ 12,8	143 $\pm$ 18,0	158 $\pm$ 21,6
AUC(0-28сут) (сут*мкг/мл)	754,2 $\pm$ 138	781 $\pm$ 92,8	855 $\pm$ 200
t <sub>1/2</sub> (сут)	11,4 $\pm$ 0,759	11,4 $\pm$ 2,19	11,9 $\pm$ 1,40
MRT(0-28сут) (сут)	8,83 $\pm$ 0,547	9,31 $\pm$ 0,587	9,06 $\pm$ 1,48

CL (мл/сут/кг)	11,51±2,23	10,7±1,83	10,3±3,61
----------------	------------	-----------	-----------

Примечание: T<sub>max</sub>: время достижения пиковой концентрации; C<sub>max</sub>: пиковая концентрация; AUC: площадь под кривой «концентрация-время»; t<sub>1/2</sub>: период полувыведения; MRT: среднее время удержания; CL: клиренс; среднее ± СКО: среднее ± среднеквадратическое отклонение; сут: сутки; ФК: фармакокинетика

Информация о последовательностях согласно настоящему изобретению обобщена в таблице 10 ниже.

Таблица 10. Краткая информация о последовательностях

Описание антител Последовательность/SEQ ID NO:
VH-CDR1 мышинового, химерного и гуманизированного антитела 72C1 GASITSGYWN (SEQ ID NO: 1)
VH-CDR2 мышинового антитела 72C1, химерного антитела 72C1, антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2, hz72C1-2.1 и hz72C1-2.2 YIX <sub>1</sub> YSGYTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2, X <sub>1</sub> =S) YISYSGYTYYNPSLKS
VH-CDR2 антител hz72C1-1.3 и hz72C1-2.3 YIX <sub>1</sub> YSGYTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 2, X <sub>1</sub> =Y) YIYYSGYTYYNPSLKS
VH-CDR3 мышинового, химерного и гуманизированного антител 72C1 GGYDYVEDALYY (SEQ ID NO: 3)
VL-CDR1 мышинового, химерного и гуманизированного антител 72C1 RASSNVRMY (SEQ ID NO: 4)
VL-CDR2 мышинового, химерного и гуманизированного антител 72C1 LTSNLAS (SEQ ID NO: 5)
VL-CDR3 мышинового антитела 72C1, химерного антитела 72C1, антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2 и hz72C1-1.3 QQX <sub>2</sub> TTSPYT (SEQ ID NO: 6, X <sub>2</sub> =F) QQFTTSPYT
VL-CDR3 антител hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3 QQX <sub>2</sub> TTSPYT (SEQ ID NO: 6, X <sub>2</sub> =Y) QQYTTSPYT
VH мышинового и химерного антител 72C1

EVQLQQSGPSLVKPSQTLSTCSVTGASITSGYWNWIRNFPGNKLEYMGYISYSGYTYYN  
PSLKSRSITRDTSKNQYYLQLISVTTEDTATYYCATGGYDYVEDALYYWGQGTSVTVSS  
(SEQ ID NO: 7)

VH химерного антитела 72C1

GAGGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCCTCTCTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGAGC  
CTGACATGCTCCGTGACCGGCGCCAGCATCACATCCGGCTACTGGAAGTGGATCCGG  
AATTTCCCAGGCAACAAGCTGGAGTACATGGGCTATATCTCTTACAGCGGCTATAACC  
TACTATAATCCCTCTCTGAAGAGCCGATCTCCATCACCAGAGACACATCTAAGAAC  
CAGTACTATCTGCAGCTGATCTCCGTGACCACAGAGGATAACCGCCACATACTATTGT  
GCCACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCCCTGTACTATTGGGGCCAGGGCACC  
AGCGTGACAGTGAGCTCC (SEQ ID NO: 8)

VH антител hz72C1-1.1 и hz72C1-2.1

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKLEYIGYISYSGYTYYN  
PSLKSRTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLVTVS  
S (SEQ ID NO: 9)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGTCC  
CTGACCTGCACAGTGTCCGGCGCCAGCATCACATCTGGCTACTGGAAGTGGATCAGG  
AATCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCAGCTACTCTGGCTATAACC  
TACTATAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCCGGGACACATCTAAGAAT  
CAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCAGCGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGT  
GCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGTACTATTGGGGCCAGGGCACC  
CTGGTGACAGTGTCTTCC (SEQ ID NO: 10)

VH антител hz72C1-1.2 и hz72C1-2.2

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKLEYIGYISYSGYTYYN  
PSLKSRTISRDTSKNQYYLKLSSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 11)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCTCAGACCCTGTCC  
CTGACCTGCACAGTGTCCGGCGCCAGCATCACATCTGGCTACTGGAAGTGGATCAGG  
AATCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCAGCTACTCTGGCTATAACC  
TACTATAACCCCTCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCCGGGACACATCTAAGAAT  
CAGTACTATCTGAAGCTGTCCAGCGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGT  
GCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGTACTATTGGGGCCAGGGCACC  
CTGGTGACAGTGTCTTCC (SEQ ID NO: 12)

VH антител hz72C1-1.3 и hz72C1-2.3

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGASITSGYWNWIRNHPGKGLYIGYIYYSGYTYYN  
PSLKSRVTISRDTSKNQYYLKLSSVTAADTAVYYCATGGYDYVEDALYYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 13)

CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGACCAGGACTGGTGAAGCCTTCCCAGACCCTGAG  
CCTGACCTGCACAGTGAGCGGCGCCTCTATCACATCCGGCTACTGGAAGTGGATCAG  
GAATCACCCAGGCAAGGGCCTGGAGTACATCGGCTATATCTACTATTCTGGCTATAC  
CTACTATAACCCAGCCTGAAGTCTAGGGTGACCATCTCTCGGGACACATCCAAGAA  
TCAGTACTATCTGAAGCTGTCCAGCGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTG  
TGCTACAGGCGGCTACGACTATGTGGAGGATGCTCTGTACTATTGGGGCCAGGGCAC  
CCTGGTGACAGTGTCTTCC (SEQ ID NO: 14)

VL мышиногo и химерного антител 72C1

EILLTQSPAIMSATLGEKVTMSCRASSNVRYMYWYQLKSGASPKLWIYLTSNLASGVPAR  
FSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYFCQQFTTSPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 15)

VL химерного антитела 72C1

GAGATCCTGCTGACCCAGTCCCCAGCCATCATGTCTGCCACCCTGGGCGAGAAGGTG  
ACAATGTCCTGCCGGGCCAGTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCTGAAG  
AGCGGCGCCTCCCCAAGCTGTGGATCTATCTGACCTCTAATCTGGCAAGCGGAGTG  
CCTGCACGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCTCCTACTCTCTGACAATCTCTAGCG  
TGGAGGCAGAGGACGCAGCAACATATTTCTGTCAGCAGTTTACCACAAGCCCCTACA  
CCTTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 16)

VL антител hz72C1-1.1, hz72C1-1.2 и hz72C1-1.3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASSNVRYMYWYQQKPGKAPKLWIYLTSNLASGVPSR  
FSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQFTTSPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 17)

GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCAGCCTGTCCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTG  
ACCATCACATGCCGGGCTTCTTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCAGAAG  
CCCGGCAAGGCCCTAAGCTGTGGATCTATCTGACATCTAATCTGGCTTCCGGAGTG  
CCAAGCCGCTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACCTCTTACACCCTGACAATCAGCTCT  
CTGCAGCCAGAGGACTTTGCCACATACTATTGTCAGCAGTTTACCACATCCCCCTAT  
ACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 18)

VL антител hz72C1-2.1, hz72C1-2.2 и hz72C1-2.3

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASSNVRYMYWYQQKPGKAPKLWIYLTSNLASGVPS  
RFSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQYTTSPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 19)

GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCAGCCTGTCCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTG  
ACCATCACATGCCGGGCTTCTTCCAACGTGAGATACATGTATTGGTACCAGCAGAAG

<p>CCCGGCAAGGCCCTAAGCTGTGGATCTATCTGACATCTAATCTGGCTTCCGGAGTG          CCAAGCCGCTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACCTCTTACACCCTGACAATCAGCTCT          CTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACATACTATTGTCAGCAGTATAACCACATCCCCCTAC          ACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 20)</p>
<p>VH-CDR1 мышиноного антитела 84C4, химерного антитела 84C4, антител hz84C4-1.1,          hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.5, hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3 и hz84C4-2.5          GYX<sub>3</sub>FTSYWMN (SEQ ID NO: 21, X<sub>3</sub>=F)          GYFFTSYWMN</p>
<p>VH-CDR1 антител hz84C4-1.4 и hz84C4-2.4          GYX<sub>3</sub>FTSYWMN (SEQ ID NO: 21, X<sub>3</sub>=Y)          GYYFTSYWMN</p>
<p>VH-CDR2 мышиноного и химерного антител 84C4          X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G (SEQ ID NO: 22, X<sub>4</sub>=M, X<sub>5</sub>=H, X<sub>6</sub>=L, X<sub>7</sub>=N, X<sub>8</sub>=K)          MIHPYDSETRLNQKFKG</p>
<p>VH-CDR2 антител hz84C4-1.1 и hz84C4-2.1          X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G (SEQ ID NO: 22, X<sub>4</sub>=M, X<sub>5</sub>=H, X<sub>6</sub>=Y, X<sub>7</sub>=A, X<sub>8</sub>=Q)          MIHPYDSETRYAQKFQG</p>
<p>VH-CDR2 антител hz84C4-1.2 и hz84C4-2.2          X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G (SEQ ID NO: 22, X<sub>4</sub>=Y, X<sub>5</sub>=H, X<sub>6</sub>=Y, X<sub>7</sub>=A, X<sub>8</sub>=Q)          YIHPYDSETRYAQKFQG</p>
<p>VH-CDR2 антител hz84C4-1.3 и hz84C4-2.3          X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G (SEQ ID NO: 22, X<sub>4</sub>=M, X<sub>5</sub>=Y, X<sub>6</sub>=Y, X<sub>7</sub>=A, X<sub>8</sub>=Q)          MIYPYDSETRYAQKFQG</p>
<p>VH-CDR2 антител hz84C4-1.4, hz84C4-1.5, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5          X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G (SEQ ID NO: 22, X<sub>4</sub>=M, X<sub>5</sub>=H, X<sub>6</sub>=L, X<sub>7</sub>=A, X<sub>8</sub>=K)          MIHPYDSETRLAQKFKG</p>
<p>VH-CDR3 мышиноного, химерного и гуманизованного антител 84C4          STTAFAY (SEQ ID NO: 23)</p>
<p>VL-CDR1 мышиноного, химерного и гуманизованного антител 84C4          ASQDIGNALN (SEQ ID NO: 24)</p>
<p>VL-CDR2 мышиноного, химерного и гуманизованного антител 84C4          ATSSLDP (SEQ ID NO: 25)</p>
<p>VL-CDR3 мышиноного, химерного и гуманизованного антител 84C4</p>



LQYASSPYT (SEQ ID NO: 26)

VH мышиноного и химерного антител 84C4

EVQLQQLGAELVRPGASVMLSCKVSIFYFFTSYWMNWVNQRPGQGLEWIGMIHPYDSE  
TRLNQKFKGKATLTVDKSASTAYLQLSSPTSEEYAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVSA  
(SEQ ID NO: 27)

VH химерного антитела 84C4

GAGGTGCAGCTGCAGCAGCTGGGAGCAGAGCTGGTGCAGCCAGGAGCAAGCGTGAT  
GCTGTCCTGCAAGGTGTCTGGCTACTTCTTTACCAGCTATTGGATGAACTGGGTGAAT  
CAGAGGCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGCATGATCCACCCTTACGACTCCGA  
GACAAGACTGAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACAGTGGATAAGTCCG  
CCTCTACCGCCTACCTGCAGCTGAGCTCCCCACATCTGAGGAGTATGCCGTGTACT  
ATTGTGCCTCTAGCACACAGCCTTTGCCTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAG  
TGAGCGCC (SEQ ID NO: 28)

VH антител hz84C4-1.1 и hz84C4-2.1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMHPYDS  
ETRYAQKFQGRVTMTVVKSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 29)

CAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAGCCCGGCGCTTCTGTGAA  
GGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACTTCTTCACCTCCTACTGGATGAACTGGGTGCGG  
CAGGCCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCTTACGACAGCGAG  
ACAAGATACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCACC  
AGCACAGTGTATATGGAAGTGTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAC  
TGTGCCTCTTCTACAACCGCTTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTTACAGTCA  
GCAGC (SEQ ID NO: 30)

VH антител hz84C4-1.2 и hz84C4-2.2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWGMGYIHPYDSE  
TRYAQKFQGRVTMTVVKSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTVS  
S (SEQ ID NO: 31)

CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGCTAGCGTGAA  
GGTGTCTTGTAAGCCTCTGGCTACTTCTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAGA  
CAGGCCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGATATATCCACCCTACGACAGCGAGA  
CAAGATACGCCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGACAATGACCGTGGACAAGTCCACCT  
CTACAGTGTACATGGAAGTGTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGATACCGCCGTGTACTACTG  
CGCCAGCAGCACACCGCTTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACCGTGTC

CAGC (SEQ ID NO: 32)

VH антител hz84C4-1.3 и hz84C4-2.3

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIYPYDS  
ETRYAQKFQGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 33)

CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAA  
GGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTACTTCTTCACCTCCTACTGGATGAACTGGGTGCGG  
CAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCATGATCTACCCCTACGACAGCGAG  
ACAAGATACGCCAGAAGTTCAGGGAAGAGTGACAATGACCGTGGATAAGAGCACC  
AGCACAGTGTATATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAC  
TGTGCCAGCAGCACCACAGCTTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTC  
AGCTCT (SEQ ID NO: 34)

VH антител hz84C4-1.4 и hz84C4-2.4

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGMIHPYDS  
ETRLAQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 35)

CAAGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGAGCTTCTGTGAA  
GGTGTCTGCAAGGCCTCCGGCTACTACTTCCAGCTACTGGATGAACTGGGTGCGG  
CAGGCCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCCTACGACAGCGAG  
ACAAGACTGGCCCAGAAATCAAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCAC  
AAGCACCGTGTACATGGAAGTCTGAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA  
TTGTGCCTCTAGCACCACCGCTTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTT  
TCTAGC (SEQ ID NO: 36)

VH антител hz84C4-1.5 и hz84C4-2.5

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYFFTSYWMNWVNQAPGQGLEWMGMIHPYDS  
ETRLAQKFKGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASSTTAFAYWGQGLVTV  
SS (SEQ ID NO: 37)

CAAGTGCAGCTGGTTCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCTGGCGCTTCTGTGAA  
GGTGTCTTGTAAGTGTCCGGATATTTCTTCACCGCTACTGGATGAACTGGGTCAAC  
CAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCATGATCCACCCCTACGACAGCGAG  
ACAAGACTGGCCCAGAAAGTTCAGGGCAGAGTGACCATGACCGTGGATAAGAGCAC  
CTCTACCGTGTACATGGAAGTCTGAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTA  
CTGCGCCAGCAGCACAAACAGCTTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGT  
GTCCAGC (SEQ ID NO: 38)

VL мышиноного и химерного антител 84C4

DILMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNALNWLQQAPDGTIKRLIYATSSLDPGVPKR  
FSGSRSGSDYSLTISSLASEDFVYYYCLQYASSPYTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 39)

VL химерного антитела 84C4

GACATCCTGATGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGTCTGCCAGCCTGGGAGAGAGGGTG  
TCTCTGACATGCAGGGCAAGCCAGGACATCGGAAACGCCCTGAATTGGCTGCAGCA  
GGCCCCCGATGGCACCATCAAGCGGCTGATCTATGCCACATCTAGCCTGGATCCCGG  
CGTGCCTAAGCGGTTCTCCGGCTCTAGAAGCGGCTCCGACTACTCCCTGACCATCTCC  
TCTCTGGCCTCTGAGGATTTCTGTACTATTACTGTCTGCAGTATGCAAGCTCCCCAT  
ACACSTTTGGCGGAGGAACAAAGCTGGAGATCAAG (SEQ ID NO: 40)

VL антител hz84C4-1.1, hz84C4-1.2, hz84C4-1.3, hz84C4-1.4 и hz84C4-1.5

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNALNWLQQKPGKAPKRLIYATSSLDPGVPS  
RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 41)  
GATATTCAGATGACCCAGAGCCCTTCTCCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGAGTG  
ACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGACATCGGCAACGCCCTGAACTGGTACCAGCAG  
AAACCTGGCAAGGCCCTAAGCGGCTGATCTACGCCACCAGCAGCCTGGACCCCGG  
AGTCCCCAGCAGATTCAGCGGCAGCCGGAGCGGAACAGATTTTACCCTGACCATCAG  
CTCCCTGCAACCTGAGGACTTCGCCACATACTACTGCCTGCAGTACGCTTCTTCTCCA  
TATACATTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 42)

VL антител hz84C4-2.1, hz84C4-2.2, hz84C4-2.3, hz84C4-2.4 и hz84C4-2.5

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNALNWLQQKPGKAPKRLIYATSSLDPGVPS  
RFSGSRSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 43)  
GATATTCAGATGACCCAGAGCCATCTTCCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTG  
ACCATCACCTGTAGAGCCTCCAGGACATCGGCAACGCCCTGAACTGGCTGCAGCAG  
AAACCTGGCAAGGCCCTAAGCGGCTGATCTACGCTACAAGCTCCCTCGACCCCGGC  
GTCCCCAGCAGATTCAGCGGATCTCGGAGCGGAACAGACTACACCCTGACCATCAGC  
AGCCTGCAACCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGTACGCTTCTAGCCCTT  
ATACSTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 44)

VH-CDR1 мышиноного и химерного антител 74B4D6

GYTFTNYWIH (SEQ ID NO: 45)

VH-CDR2 мышиноного и химерного антител 74B4D6

TIDPSENYTNYNQKFKG (SEQ ID NO: 46)

VH-CDR3 мышиноного и химерного антител 74B4D6

SSFSY (SEQ ID NO: 47)

VL-CDR1 мышиноного и химерного антители 74B4D6 SASSSVSFIH (SEQ ID NO: 48)
VL-CDR2 мышиноного и химерного антители 74B4D6 TTSNLAS (SEQ ID NO: 49)
VL-CDR3 мышиноного и химерного антители 74B4D6 QQRSSYPLT (SEQ ID NO: 50)
VH мышиноного и химерного антители 74B4D6 EVQLQQPGAELGKPGASVKMACKASGYTFTNYWIHWVKQRPGQGLEWIGTIDPSENYT NYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDKAVYFCTGSSFSYWGQGLVTVSA (SEQ ID NO: 51)
VL мышиноного и химерного антители 74B4D6 QNVLTQSPAIMSVSPGEKVTMTCSASSSVSFIHWFQQKPGTSPKLWIYTTSNLASGVPAR FSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSSYPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 52)
VH-CDR1 мышиноного и химерного антители 58A8D1 GYSFTSSWMH (SEQ ID NO: 53)
VH-CDR2 мышиноного и химерного антители 58A8D1 EIHPSGNTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 54)
VH-CDR3 мышиноного и химерного антители 58A8D1 SPYGYGGSM DY (SEQ ID NO: 55)
VL-CDR1 мышиноного и химерного антители 58A8D1 RASQDIHNYLN (SEQ ID NO: 56)
VL-CDR2 мышиноного и химерного антители 58A8D1 YTSRLYS (SEQ ID NO: 57)
VL-CDR3 мышиноного и химерного антители 58A8D1 QQGNTLPVM (SEQ ID NO: 58)
VH мышиноного и химерного антители 58A8D1 EVQLQQQLGSVLRPGISVKLSCKASGYSTSSWMHWTKQRPGQGLEWIGEIHPSGNTN YNEKFKGKATLTVDTSSRTAYVDLSSLTSEDSAVYYCARSPYGYGGSM DYWGQGTSVT VSS (SEQ ID NO: 59)
VL мышиноного и химерного антители 58A8D1 DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIHNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLYSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDFATYFCQQGNTLPVMFSGSGTKLELK (SEQ ID NO: 60)

VH-CDR1 мышиноного и химерного антител 6G10 GITFSRFAMS (SEQ ID NO: 61)
VH-CDR2 мышиноного и химерного антител 6G10 TISSGDMYTYYPDSVKG (SEQ ID NO: 62)
VH-CDR3 мышиноного и химерного антител 6G10 MITTGEHAY (SEQ ID NO: 63)
VL-CDR1 мышиноного и химерного антител 6G10 RASQDISVWLT (SEQ ID NO: 64)
VL-CDR2 мышиноного и химерного антител 6G10 KASNLHT (SEQ ID NO: 65)
VL-CDR3 мышиноного и химерного антител 6G10 LQSQSYJWT (SEQ ID NO: 66)
VH мышиноного и химерного антител 6G10 EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGITFSRFAMSWIRQTPEKRLEWVATISSGDMYTY YPDSVKGRFTISRDNANNTLYLQMRSLRSEDAMYYCAIMITTGEHAYWGQGLVTVS A (SEQ ID NO: 67)
VL мышиноного и химерного антител 6G10 EIKMTQSPSSLASLGDITITCRASQDISVWLTWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPPRF SGSGSGTDFFTISSLQPEDITTYCLQSQSYJWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 68)
Константная область тяжелой цепи IgG1 человека ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDITLMISRTPVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69) GCCTTACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCAAGCTCTAAGTCCACCAGCG GAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTATTTCCAGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAATAGCGGCGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACATTTCCCGCTGTGCTGC AGTCCAGCGGCTGTACAGCCTGTCTTCCGTGGTGACCGTGCTAGCTCTTCCCTGGG CACCCAGACATATATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACAAAGGTGGACA AGAGGGTGGAGCAAAGAGCTGTGATAAGACCCATACATGCCCCCTTGTCTGCTC CAGAGGCTGCTGGAGGACCATCCGTGTTCCCTGTTCCACCCAAGCCCAAGGACACCC

TGATGATCTCTAGGACCCCTGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGG  
ATCCAGAGGTGAAGTTTAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAACGCTAAG  
ACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTATCGGGTGGTGTCTGTGCTGAC  
AGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAACA  
AGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGA  
GAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGCGAGGAGATGACCAAGAATCAGGT  
GTCTCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCATCTGACATCGCTGTGGAGTGGGA  
GTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCTGTGCTGGACTCTGA  
TGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACCGTGGATAAGAGCCGGTGGCAGCAGGG  
CAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCATTACACACAGAA  
GAGCCTGTCTCTGTCCCCAGGCAAG (SEQ ID NO: 70)

Константная область тяжелой цепи IgG4 человека

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHFTPAVLQSS  
GLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST  
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM  
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW  
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO: 71)

GCCAGCACAAAGGGACCATCCGTGTTCCACTGGCTCCATGCTCCCGGAGCACCTCT  
GAGTCCACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCAGTGACC  
GTGTCCTGGAATAGCGGCGCCCTGACCAGCGGAGTGACACACATTTCTGCTGTGCTG  
CAGAGCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCAGCGTGGTGACCGTGCCATCTTCCAGCCTGG  
GCACAAAGACCTATACATGCAACGTGGACCATAAGCCCTCCAATACAAAGGTGGAT  
AAGAGAGTGGAGAGCAAGTACGGACCACCTTGCCACCATGTCCAGCTCCTGAGTTT  
CTGGGAGGACCATCCGTGTTCTGTTTCTTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATC  
TCCAGGACCCCAGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGATCCTGA  
GGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAATGCTAAGACCAAGC  
CTAGAGAGGAGCAGTTTAACTCCACCTACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACAGTGCTGC  
ATCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCTAATAAGGGCCTG  
CCATCTTCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCACA  
GGTGTACACACTGCCCCCTTCTCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC  
ATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCTAATGG  
CCAGCCAGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCTCCTT  
CTTTCTGTATTCTAGGCTGACCGTGGATAAGTCCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTGTT

TAGCTGCTCTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACACAGAAGTCCCTGAG  
CCTGTCTCTGGGCAAG (SEQ ID NO: 72)

Константная область легкой к-цепи человека

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD  
SKDSTYLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 73)  
CGCACAGTGGCCGCTCCAAGCGTGTTTCATCTTTCCCCCTTCTGACGAGCAGCTGAAGT  
CTGGCACCGCTTCCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGT  
GCAGTGGAAGGTGGATAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAGTCTGTGACAGA  
GCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATTCTCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCTAAGGCC  
GATTACGAGAAGCACAAAGGTGTATGCTTGCAGGTGACACATCAGGGCCTGTCTTCCC  
CAGTGACCAAGTCCTTTAACAGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 74)

IL-36R человека (hIL-36R)

MWSLLLCGLSIALPLSVTADGCKDIFMKNEILSASQPFAFNCTFPPITSGEVSVTWYKNSS  
KIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKHWCDTSI  
GGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCVLGPIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLV  
SNVSAEDRGNYACQAILTHSGKQYEVNLGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNHSIEVQLGT  
TLIVDCNVTDTKDNTNLRCWRVNNTLVDDYYDESKRIREGVETHVSFREHNLYTVNITFL  
EVKMEDYGLPFMCHAGVSTAYIILQLPAPDFRAYLIGGLIALVAVAVSVVYIYNIFKIDIVL  
WYRSAFHSTETIVDGKLYDAYVLYPKPHKESQRHAVDALVLNILPEVLERQCGYKLFIFG  
RDEFPGQAVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFLLKNLSEEQIAVYSALIQDGMKVILIE  
LEKIEDYTVMPESIQYIKQKHGAIRWHGDFTEQSQCMKTKFWKTVRYHMPPRRCRPFPP  
VQLLQHTPCYRTAGPELGSRRKKCTLTTG (SEQ ID NO: 75)

Внеклеточная область белка IL36R человека с Fc тяжелой цепи мышиного антитела  
(hIL36R-ECD mFc)

DGCKDIFMKNEILSASQPFAFNCTFPPITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILF  
LPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKHWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHLGKD  
DSL TCHLHFPKSCVLGPIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQAILTHS  
GKQYEVNLGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRC  
WRVNNTLVDDYYDESKRIREGVETHVSFREHNLYTVNITFLEV KMEDYGLPFMCHAGVS  
TAYIILQLPAPDFRIEGRMDEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIV  
TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGK  
EFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDI  
YVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHN  
HHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 76)

Внеклеточная область белка IL36R человека с Fc тяжелой цепи человеческого антитела (hIL36R-ECD hFc)

DGCKDIFMKNEILSASQPFANCTFPPITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWILF  
LPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCSHRIHVNLTVFEKHWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHLGKD  
DSLTCCHLHFPKSCVLGPIKWKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQAILTHS  
GKQYEVLNGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRC  
WRVNNTLVDDYYDESKRIREGVETHVSFREHNLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVS  
TAYIILQLPAPDFRIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNH  
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 77)

IL-36R яванского макака (CynoIL-36R)

MWSLLLCGLSIALPLSVTADGCNDIFMKNEMLSASQPFANCTFPPITSGEVSVTWYKNS  
SKIPVSKIIQSRIHQDETWILFLPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCSHRIHVNLTVFEKQWCDTS  
VKGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCILGPIKWKDCNEITGERFTVLETRLLV  
SNVSAEDRGNYACQVILTHSGKQYEVLNGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNNSIEVQLGT  
TLIVDCNITDTKDNTNLRCWRVNNTLVDDYYNESKRIREGVETHASFREYNLYTVNITFL  
EVKMEDYGLPFMCHAGVSAAYIMLQLPAPDFRAYLIGGLIAFLAVAVSVVYIYNIFKIDIVL  
WYRSTFQSTETLEDGKLYDAYVLYPKPRRESQRHAVDTLVLKILPEVLERQCGYKLFIFGR  
DEFPGQAVANVIDENVKLCRRLIVIVVPESLGFLLKNLSEEQIAVYNALIQDGMKVILIEL  
EKIEDYTAMPESIQYIRQKHGVIRWHGDFTEQSQCVKTKFWKTVRYHMPPRRCRPSPPVQ  
LPQHTPCYRTTGERVGGHKVRHALMEGLSLRGGSQLEEDTFHRGRPL (SEQ ID NO: 78)

Внеклеточная область белка IL36R яванского макака с Fc тяжелой цепи мышинового антитела (CynoIL36R-ECD mFc)

DGCNDIFMKNEMLSASQPFANCTFPPITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWIL  
FLPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCSHRIHVNLTVFEKQWCDTSVKGLPNLSDEYKQILHLGK  
DDSLTCHLHFPKSCILGPIKWKDCNEITGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQVILTH  
SGKQYEVLNGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNNSIEVQLGTTLIVDCNITDTKDNTNLRC  
WRVNNTLVDDYYNESKRIREGVETHASFREYNLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVS  
AAYIMLQLPAPDFRIEGRMDEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLISLSP  
IVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMS  
GKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDPMPE  
DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH



NHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 79)

Внеклеточная область белка IL36R яванского макака с Fc тяжелой цепи человеческого антитела (CynoIL36R-ECD hFc)

DGCNDIFMKNEMLSASQPFAFNCTFPPITSGEVSVTWYKNSSKIPVSKIIQSRIHQDETWIL  
FLPMEWGD SGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEKQWCDTSVKGLPNLSDEYKQILHLGK  
DDSLTCHLHFPKSCILGPIKWYKDCNEITGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNACQVILTH  
SGKQYEVLNGITVSITERAGYGGSVPKIIPKNNSIEVQLGTTLIVDCNITDTKDNTNLRC  
WRVNNTLVDDYYNESKRIREGVETHASFREYNLYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVS  
AAYIMLQLPAPDFRIEGRMDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN  
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD  
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH  
YTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 80)

Тяжелая цепь BI655130

QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYSFTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNVRT  
NYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCTVVFYGEPIYFPYWGQGLTVTV  
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS  
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG  
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCGCTAGCGTGAA  
GGTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACTCTTTCACCTCCAGCTGGATCCACTGGGTGAAG  
CAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCAATCCTGGCAACGTGAG  
AACAACTACAATGAGAACTTTCGCAATAAGGTGACCATGACAGTGGACACCAGCAT  
CTCTACAGCCTATATGGAGCTGTCCAGGCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGACTATT  
GCACAGTGGTGTCTACGGCGAGCCATACTTTCCTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT  
GACAGTGTCTCCGCCTCTACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCTCCAAGCTCT  
AAGTCCACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGATTATTTCCA  
GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAATAGCGGCGCCCTGACCTCCGGAGTGCATACATTTCC  
CCGCTGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCTCCGTGGTGACCGTGCCTAG  
CTCTTCCCTGGGCACCCAGACATATATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACA  
AAGGTGGACAAGAGGGTGGAGCCAAAGAGCTGTGATAAGACCCATACATGCCCCCT

TGTCCTGCTCCAGAGGCTGCTGGAGGACCATCCGTGTTCTGTTTCCACCCAAGCCCA  
AGGACACCCTGATGATCTCTAGGACCCCTGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGT  
CCCACGAGGATCCAGAGGTGAAGTTAATTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATA  
ACGCTAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTATCGGGTGGTGTCTG  
TGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGA  
GCAACAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGC  
CCAGAGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCGCGAGGAGATGACCAAGAATC  
AGGTGTCTCTGACATGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCATCTGACATCGCTGTGGAGTG  
GGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACTC  
TGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCCAAGCTGACCGTGGATAAGAGCCGGTGGCAGCAG  
GGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCATTACACACAGA  
AGAGCCTGTCTCTGTCCCCAGGCAAG (SEQ ID NO: 82)

Легкая цепь BI655130

QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSRLASGVPD  
RFSGSGSGTDFLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE  
QLKSGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS  
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 83)

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACCCCTGAGCCTGTCTCCAGGAGAGAGGGCC  
ACCATGACATGCACCGCTTCCAGCTCCGTGTCCAGCTCTTACTTCCACTGGTATCAGC  
AGAAGCCAGGACAGGCTCCAAGGCTGTGGATCTACAGGACCTCCAGGCTGGCTAGCG  
GAGTGCCTGACCGGTTCTCCGGAAGCGGATCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATCT  
CCAGACTGGAGCCCGAGGACGCCGCTACCTACTATTGCCACCAGTTCCATAGAAGCCC  
TCTGACATTTGGCGCCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGCACAGTGGCCGCTCCAAG  
CGTGTTCATCTTTCCCCCTTCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCCGTGGTG  
TGCCTGCTGAACAATTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGATAAC  
GCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAGTCTGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGC  
ACCTATTCTCTGTCCAGCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAAGG  
TGTATGCTTGCGAGGTGACACATCAGGGCCTGTCTTCCCCAGTGACCAAGTCCTTTAA  
CAGGGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 84)

VH-CDR1 мышиногo, химерного и гуманизированного антител 72C1, определенная согласно Kabat

SGYWN (SEQ ID NO: 85)

VH-CDR1 мышиногo, химерного и гуманизированного антител 84C4, определенная согласно Kabat

SYWMN (SEQ ID NO: 86)
VL-CDR1 мышиноного, химерного и гуманизированного антител 84C4, определенная согласно Kabat RASQDIGNALN (SEQ ID NO: 87)
VH-CDR1 мышиноного и химерного антител 74B4D6, определенная согласно Kabat NYWIH (SEQ ID NO: 88)
VH-CDR1 мышиноного и химерного антител 58A8D1, определенная согласно Kabat SSWMH (SEQ ID NO: 89)
VH-CDR1 мышиноного и химерного антител 6G10, определенная согласно Kabat RFAMS (SEQ ID NO: 90)

Хотя настоящее изобретение было подробно описано выше в настоящем документе посредством общих пояснений и конкретных вариантов осуществления, специалистам в данной области техники будет очевидно, что на основе настоящего изобретения могут быть выполнены модификации или улучшения. Соответственно, все такие модификации и улучшения, выполненные без отклонения от сущности настоящего изобретения, попадают в объем охраны настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенное антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(i) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, где

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 85, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 1 или 85, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 2, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 3;

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21 или 86, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 21 или 86, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 22, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 23;

(3) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 45 или 88, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 45 или 88, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 46, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 46, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 47, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 47;

(4) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53 или 89, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 53 или 89, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 54, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную

в SEQ ID NO: 55, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 55; или

(5) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61 или 90, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 61 или 90, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 62, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 62, и CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 63, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 63;

(ii) CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, где

(1) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 6;

(2) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24 или 87, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 24 или 87, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 25, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 26;

(3) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 48, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 48, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 49, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 49, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 50, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 50;

(4) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 56, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 56, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 57, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 57, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 58, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 58; или

(5) CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 64, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 65, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 66; или

(iii) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи, указанные в (i), и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, указанные в (ii),

где

аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 6 представляет собой QQX<sub>2</sub>TTSPYT, где X<sub>1</sub> = S или Y, и X<sub>2</sub> = F или Y;

и аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = L или Y, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = K или Q;

предпочтительно аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 6 представляет собой QQX<sub>2</sub>TTSPYT, где i) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = F, или ii) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = Y;

и аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где i) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = L, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = K, или ii) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = Q.

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи, CDR3 тяжелой цепи, CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи, где

(1) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 85, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 1 или 85, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 2, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 3, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 4, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 5, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 6;

(2) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 21 или 86, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 21 или 86, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 22, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 23, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24 или 87, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 24 или 87, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 25, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 26;

(3) CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 45 или 88, или аминокислотную последовательность, по





идентичную SEQ ID NO: 63, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 64, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 65, и CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 66;

где

аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 2 представляет собой YIX<sub>1</sub>YSGYTYYNPSLKS, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 6 представляет собой QQX<sub>2</sub>TTSPYT, где

i) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = F, или

ii) X<sub>1</sub> = S или Y, X<sub>2</sub> = Y;

и аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 21 представляет собой GYX<sub>3</sub>FTSYWMN, аминокислотная последовательность SEQ ID NO: 22 представляет собой X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>PYDSETRX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>QKFX<sub>8</sub>G, где

i) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = L, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = K, или

ii) X<sub>3</sub> = F или Y, X<sub>4</sub> = M или Y, X<sub>5</sub> = H или Y, X<sub>6</sub> = Y, X<sub>7</sub> = N или A, и X<sub>8</sub> = Q.

3. Выделенное антитело к IL-36R или его антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(1) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 7, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 15;

(2) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 9, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 17;

(3) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 11, и CDR1 легкой цепи, CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в переменной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 17;

(4) CDR1 тяжелой цепи, CDR2 тяжелой цепи и CDR3 тяжелой цепи в переменной области тяжелой цепи, представленной в SEQ ID NO: 13, и CDR1 легкой цепи,





CDR2 легкой цепи и CDR3 легкой цепи в варибельной области легкой цепи, представленной в SEQ ID NO: 68.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-3, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(1) варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7, 9, 11, 13, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 51, 59 или 67;

(2) варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 15, 17, 19, 39, 41, 43, 52, 60 или 68; или

(3) варибельную область тяжелой цепи, указанную в (1), и варибельную область легкой цепи, указанную в (2).

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-4, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит варибельную область тяжелой цепи и варибельную область легкой цепи, где

(1) варибельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 7, и варибельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 15;

(2) варибельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 9, и варибельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 17, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 17;

(3) варибельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 11, и варибельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в







(21) переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 67, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 68, или аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную SEQ ID NO: 68.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-5, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент является химерным или гуманизированным;

необязательно, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к изотипу IgG1, IgG2 или IgG4.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит константную область тяжелой цепи и константную область легкой цепи, где константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 69 или 71, или аминокислотную последовательность, содержащую 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 69 или 71, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, или аминокислотную последовательность, содержащую 1, 2, 3, 4 или 5 замен, делеций и добавлений аминокислот по сравнению с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 73.

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из моноклонального антитела, слитого белка, рекомбинантного полипептида, мультиспецифичного антитела, Fab-фрагмента, F(ab')<sub>2</sub>-фрагмента, Fd-фрагмента, Fv-фрагмента, dAb-фрагмента, выделенной области CDR, молекулы одноцепочечного Fv или их комбинаций.

9. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с тем же эпитопом, что и антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8, или конкурирует с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом по любому из пп. 1-8 за связывание с IL-36R.

10. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8.

11. Иммуноконъюгат или мультиспецифичная молекула, содержащие антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8.

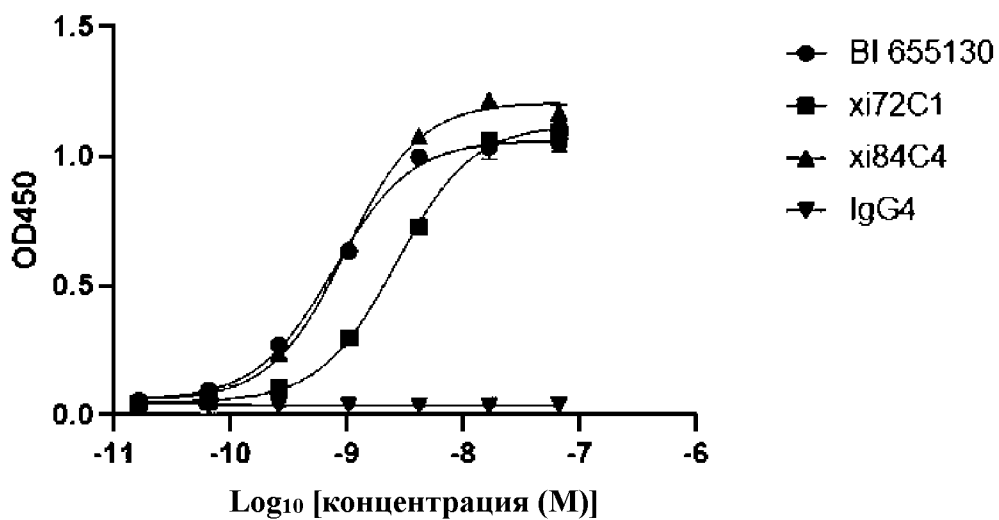


12. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-8 и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, разбавителей или носителей.

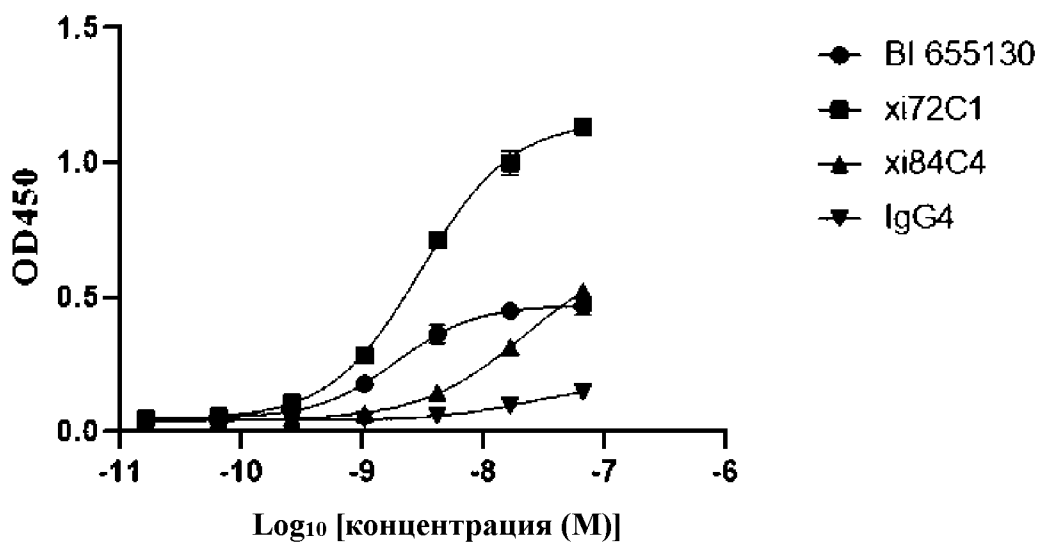
13. Способ ингибирования передачи сигнала IL-36/IL-36R у нуждающегося субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-8, иммуноконъюгата или мультиспецифичной молекулы по п. 11, или фармацевтической композиции по п. 12.

14. Способ лечения опосредованных и связанных с IL-36/IL-36R заболеваний и патологических состояний у нуждающегося субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-8, иммуноконъюгата или мультиспецифичной молекулы по п. 11, или фармацевтической композиции по п. 12.

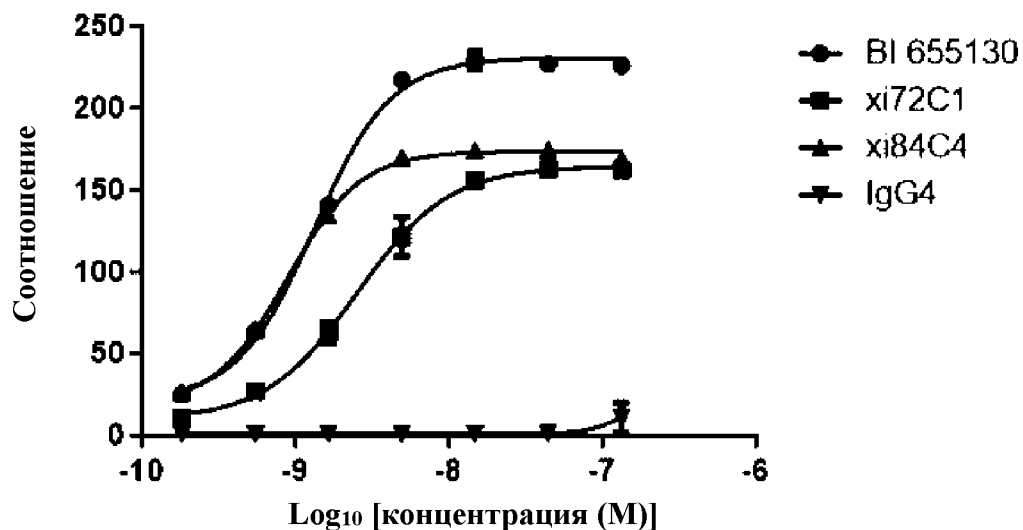
15. Способ по п. 14, где опосредованные и связанные с IL-36/IL-36R заболевания и патологические состояния включают аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, метаболические нарушения или рак.



ФИГ. 1

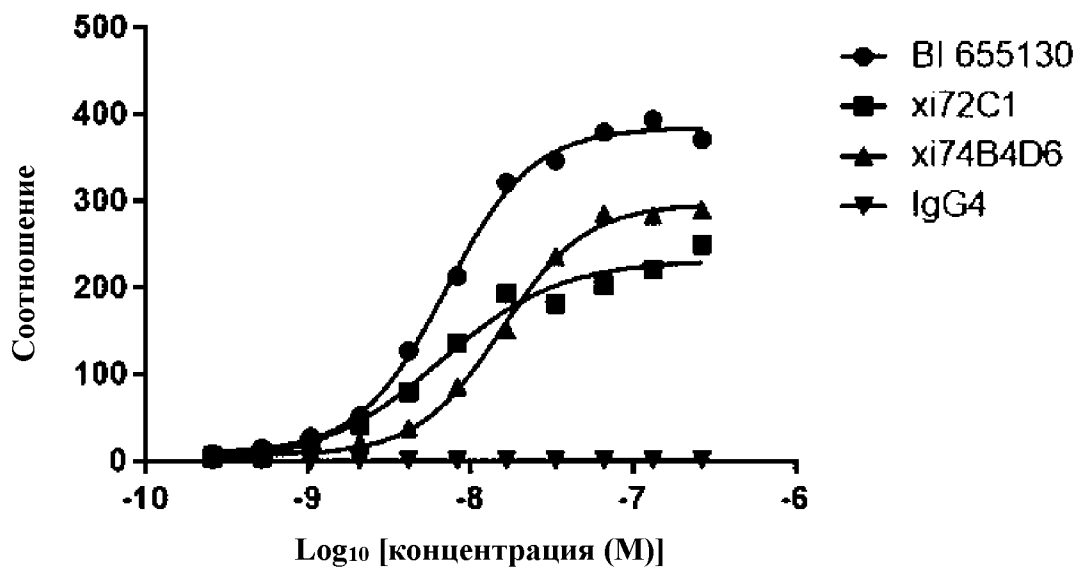


ФИГ. 2



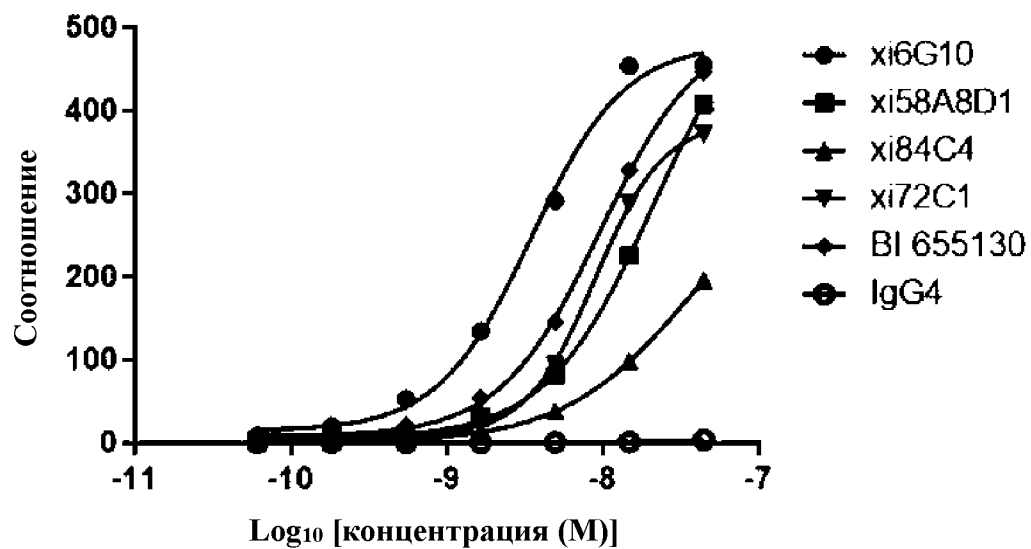
	BI 655130	xi72C1	xi84C4
EC50	1.326e-009	2.525e-009	8.864e-010

ФИГ. 3А



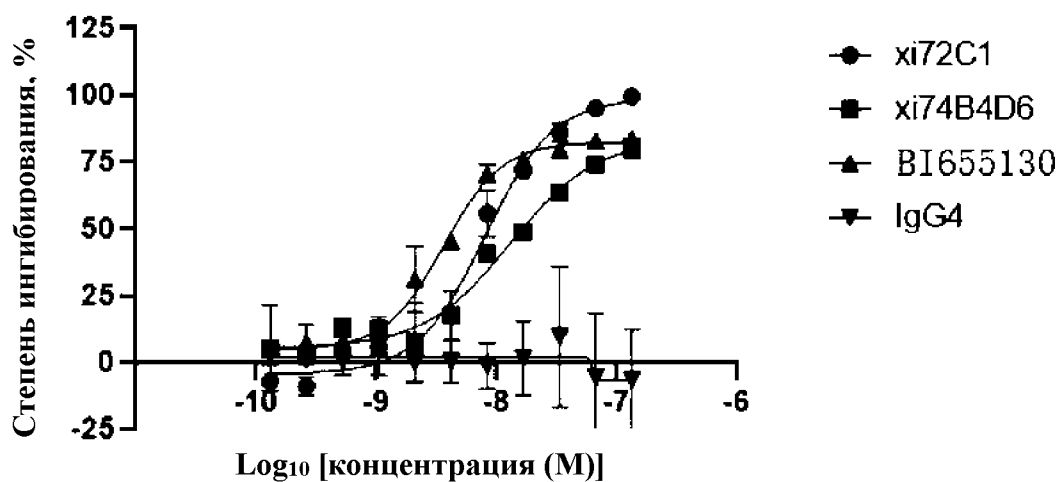
	BI 655130	xi72C1	xi74B4D6
EC50	7.023e-009	6.475e-009	1.552e-008

ФИГ. 3В



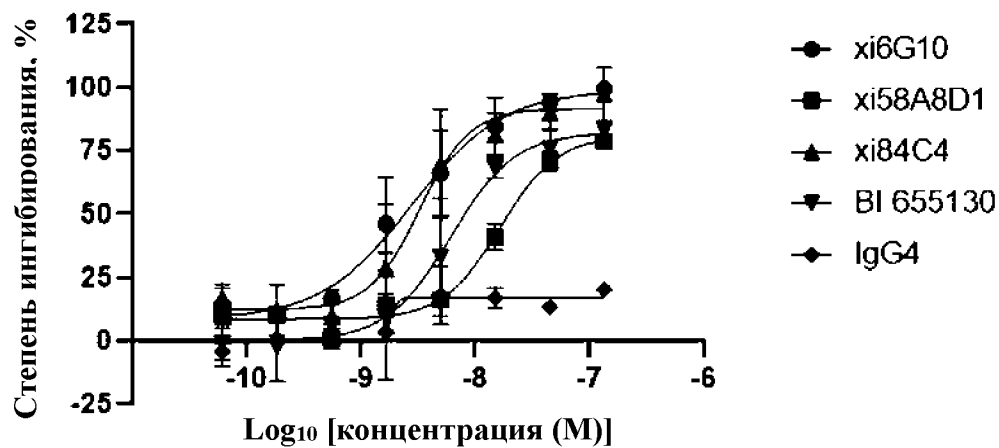
	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4	xi72C1	BI 655130
EC <sub>50</sub>	3.491e-009	2.078e-008	3.658e-008	8.957e-009	9.638e-009

ФИГ. 4



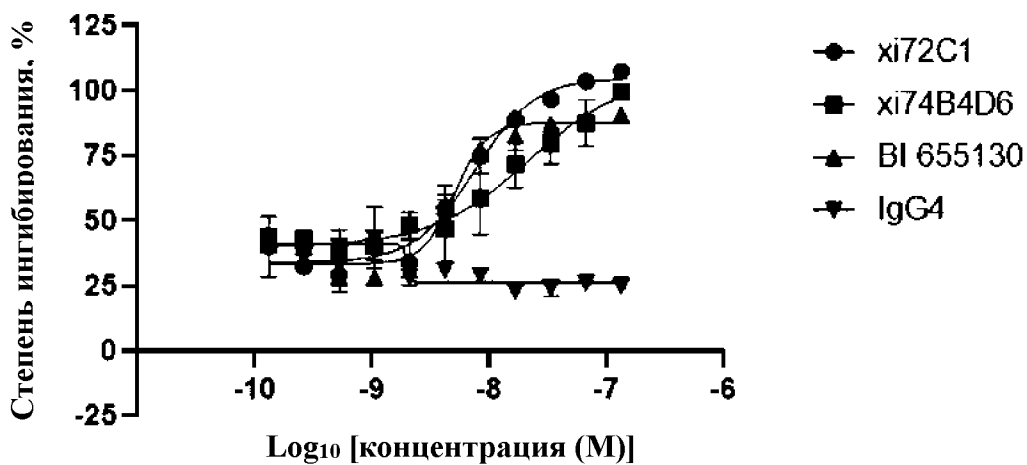
	xi72C1	xi74B4D6	BI655130
IC <sub>50</sub>	7.996e-009	1.293e-008	3.620e-009

ФИГ. 5А



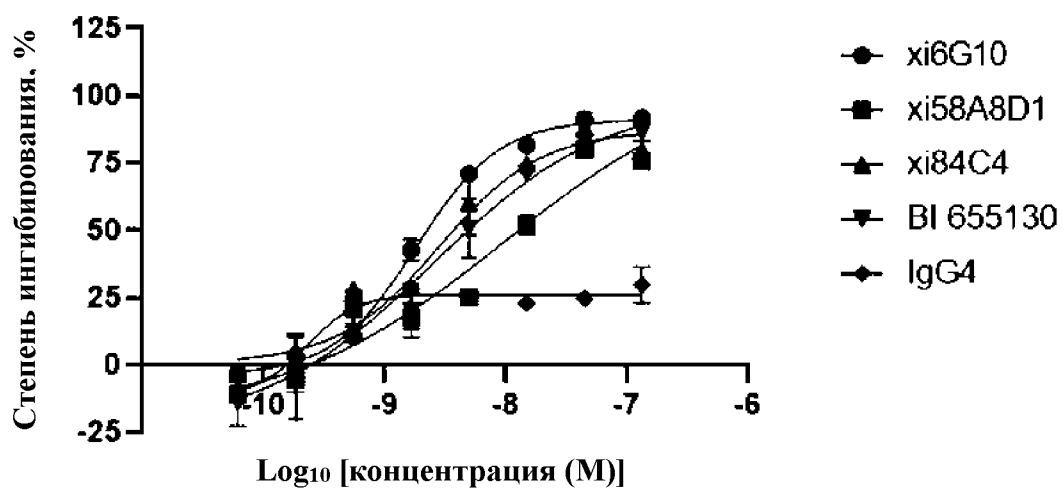
	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4	BI 655130
IC50	2.769e-009	1.635e-008	3.246e-009	6.090e-009

ФИГ. 5В



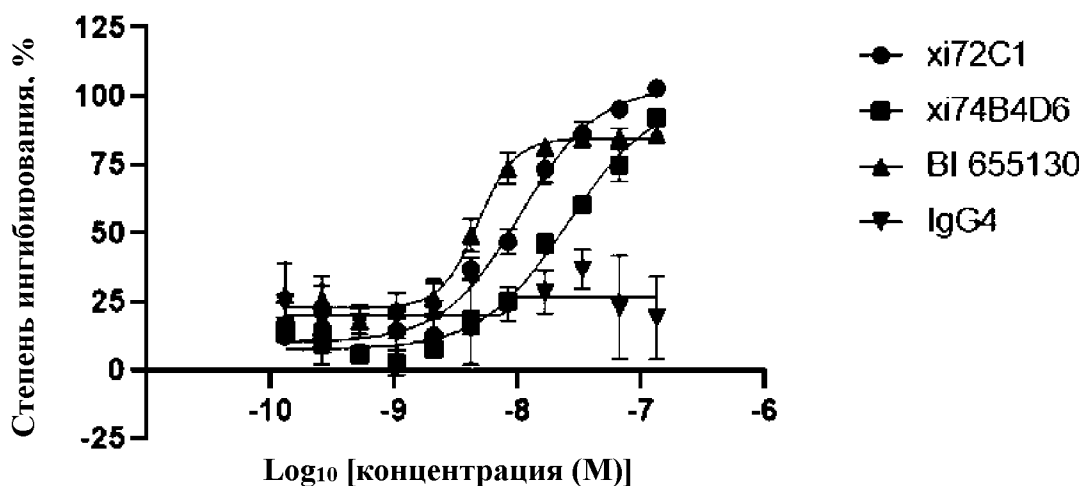
	xi72C1	xi74B4D6	BI 655130
IC50	7.511e-009	2.154e-008	5.022e-009

ФИГ. 5С



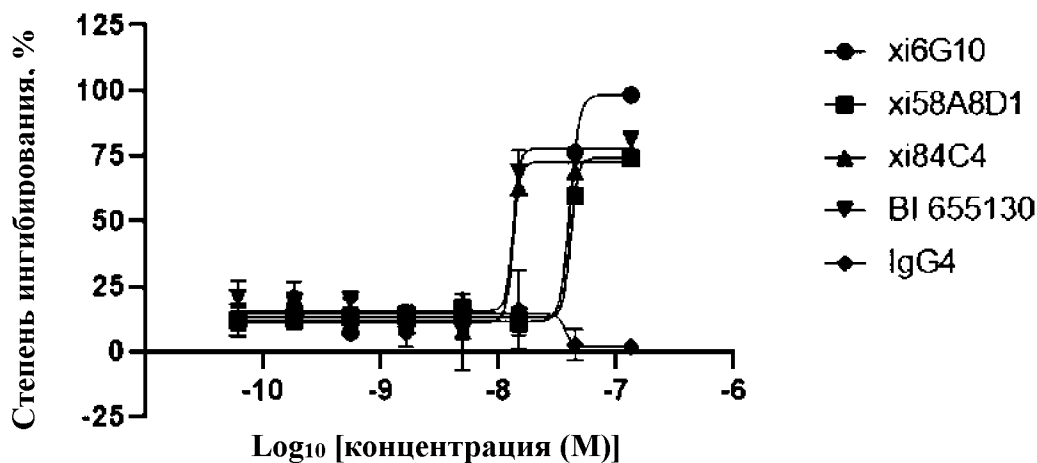
	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4	BI 655130
IC50	1.802e-009	9.771e-009	2.790e-009	2.452e-009

ФИГ. 5D



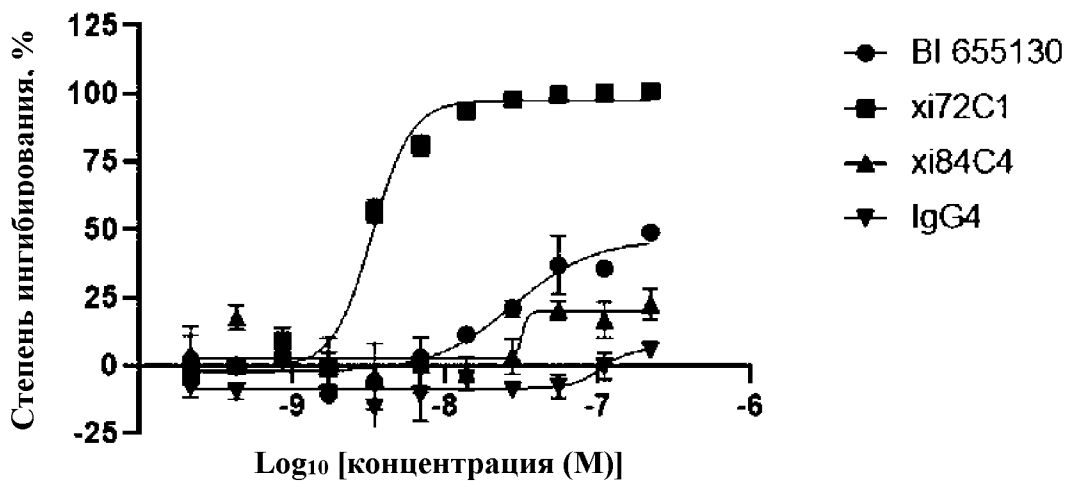
	xi72C1	xi74B4D6	BI 655130
IC50	1.047e-008	2.540e-008	4.737e-009

ФИГ. 5E



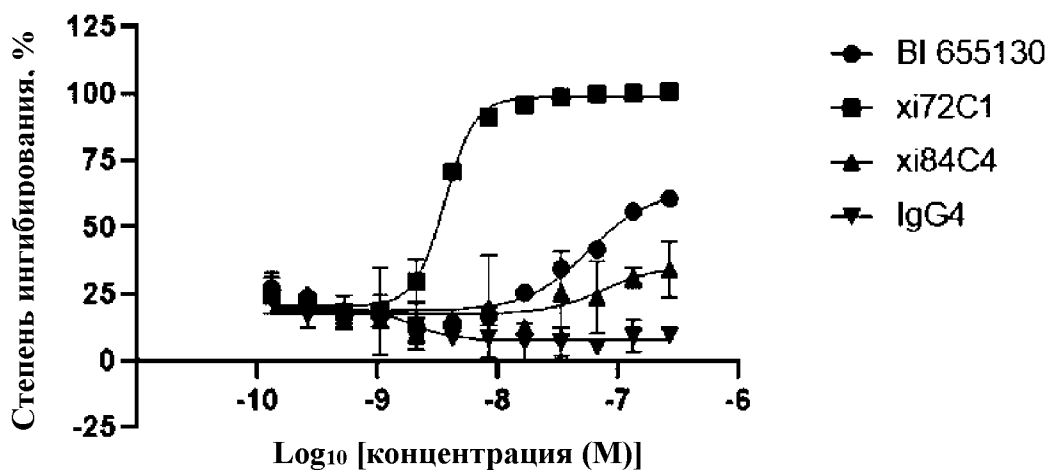
	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4	BI 655130
IC50	~ 4.022e-008	~ 4.082e-008	~ 1.324e-008	~ 1.318e-008

ФИГ. 5F

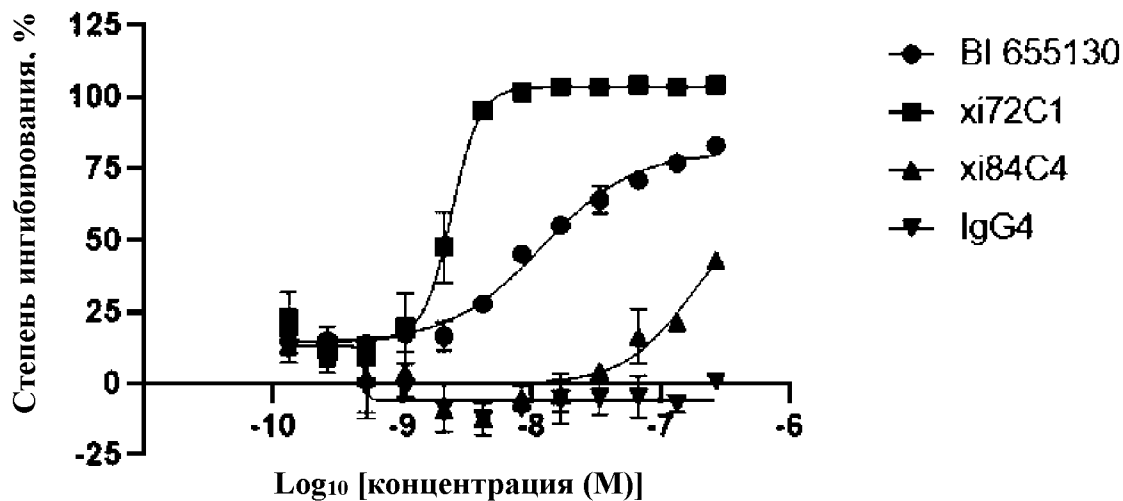


	BI 655130	xi72C1
IC50	2.770e-008	3.323e-009

ФИГ. 6A

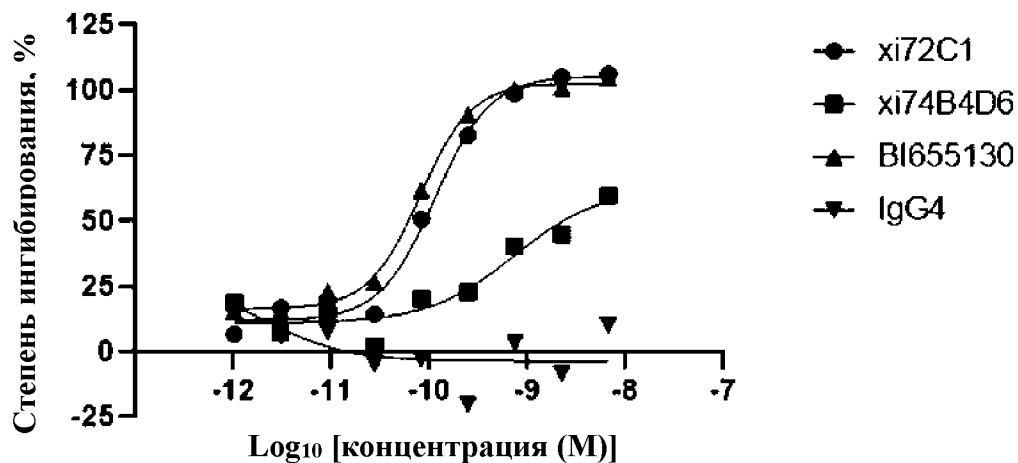


ФИГ. 6B



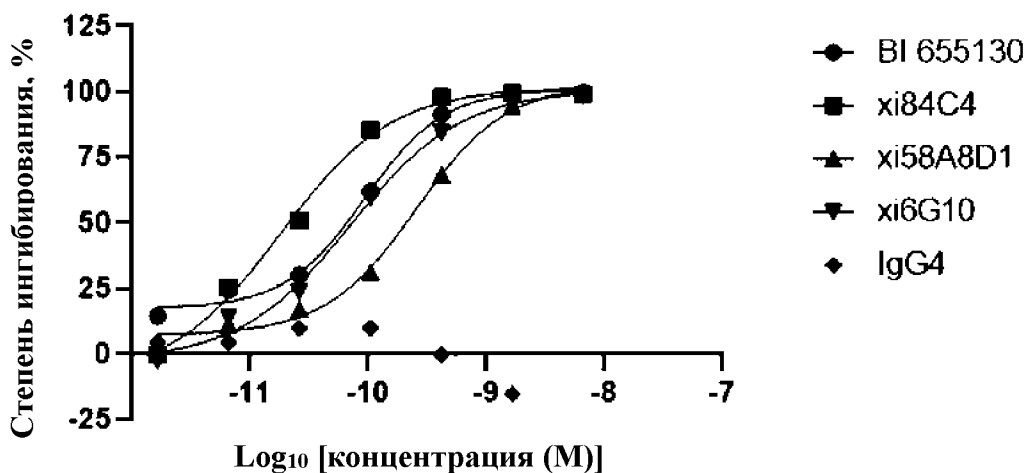
ФИГ. 6C





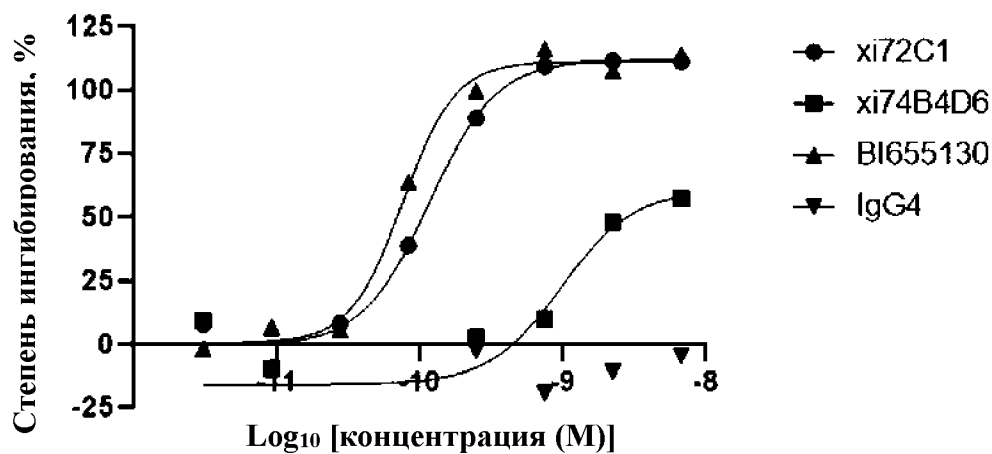
	xi72C1	xi74B4D6	BI655130
IC50	1.132e-010	7.300e-010	7.989e-011

ФИГ. 7А



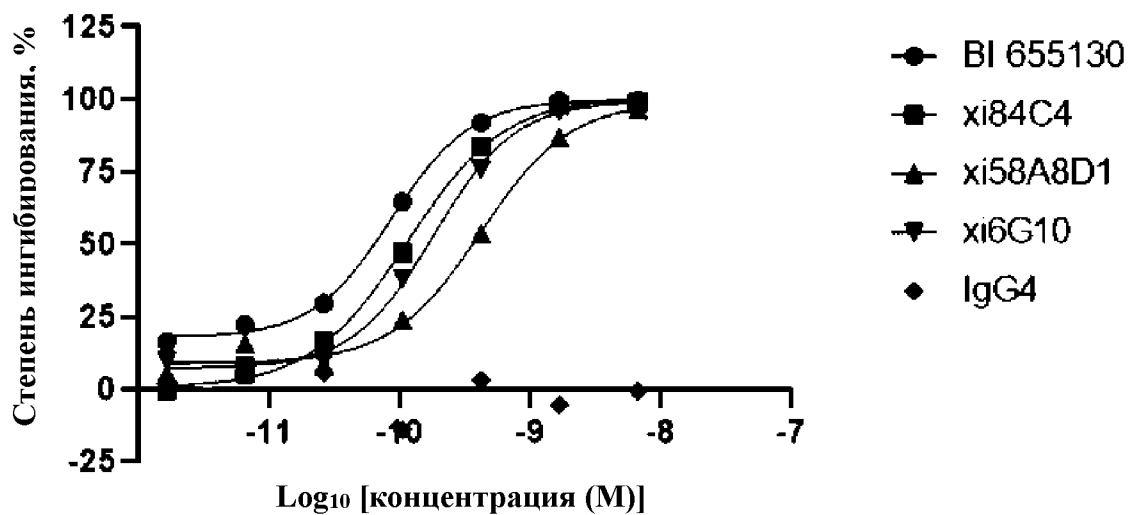
	BI 655130	xi58A8D1	xi84C4	xi6G10
IC50	9.267e-011	2.533e-010	1.811e-011	7.044e-011

ФИГ. 7В



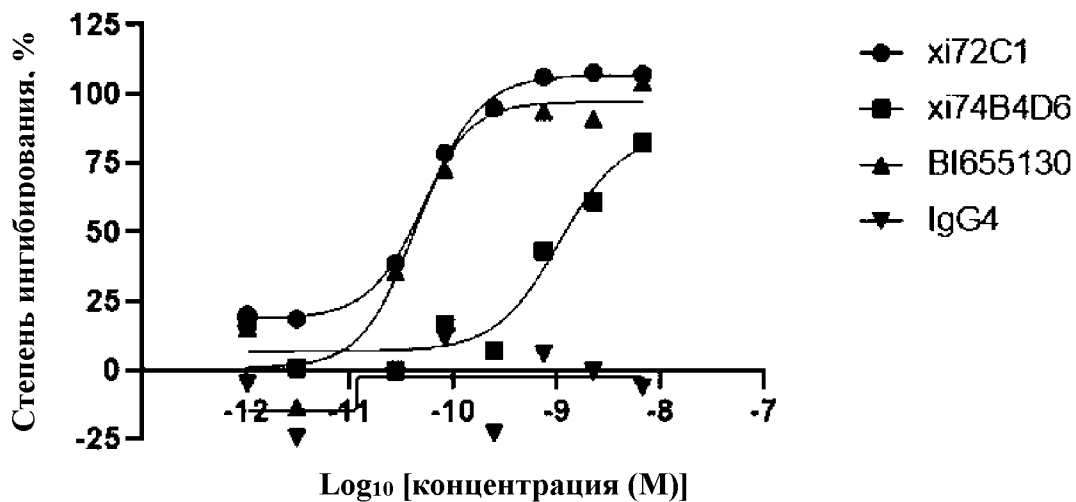
	xi72C1	xi74B4D6	BI655130
IC50	1.156e-010	9.721e-010	7.549e-011

ФИГ. 7С



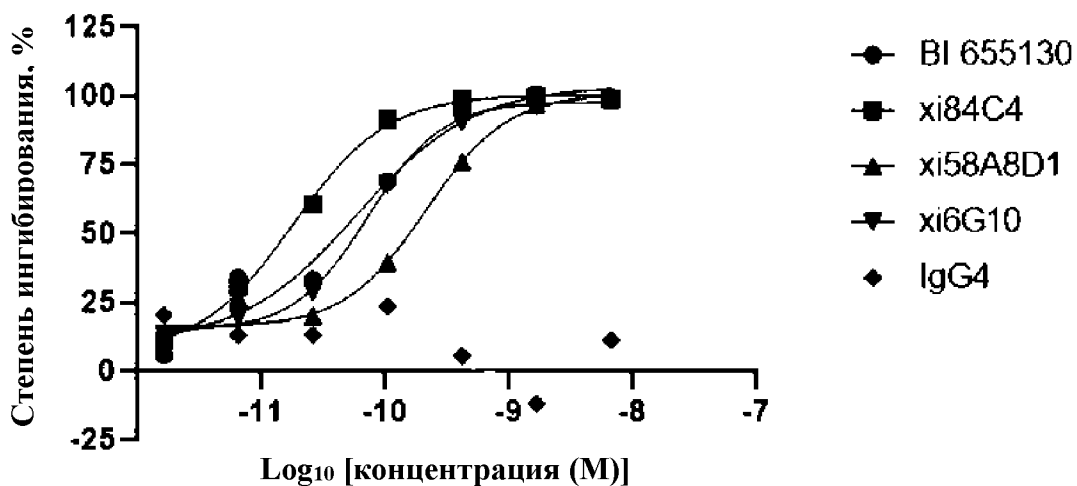
	BI 655130	xi58A8D1	xi84C4	xi6G10
IC50	8.610e-011	4.152e-010	1.131e-010	1.824e-010

ФИГ. 7D



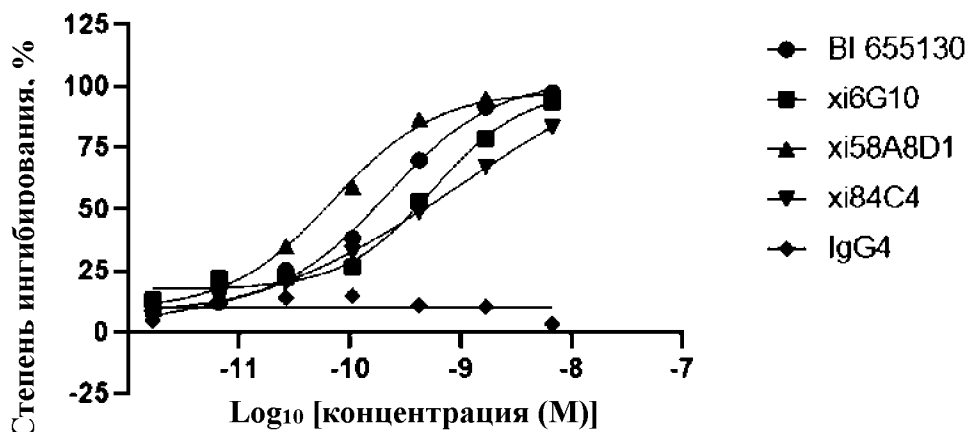
	xi72C1	xi74B4D6	BI655130
IC50	5.551e-011	1.049e-009	4.055e-011

ФИГ. 7E



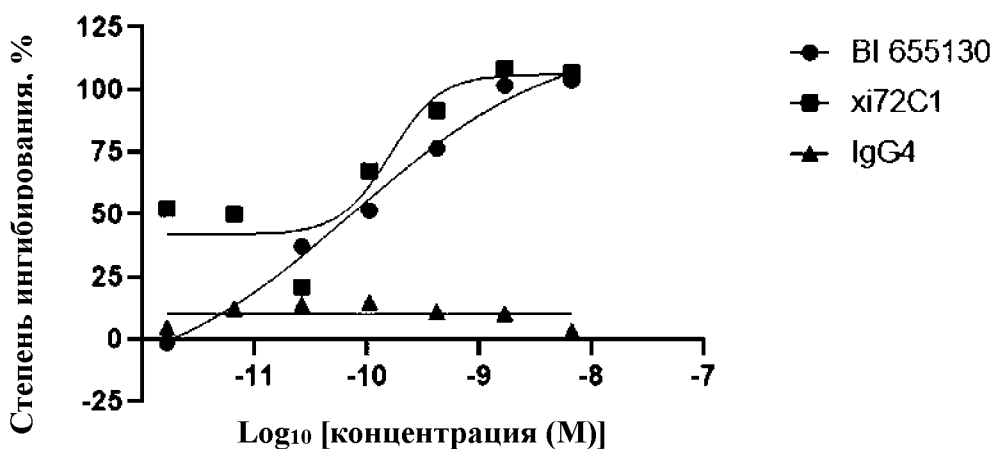
	BI 655130	xi58A8D1	xi84C4	xi6G10
IC50	5.924e-011	2.126e-010	1.811e-011	7.270e-011

ФИГ. 7F



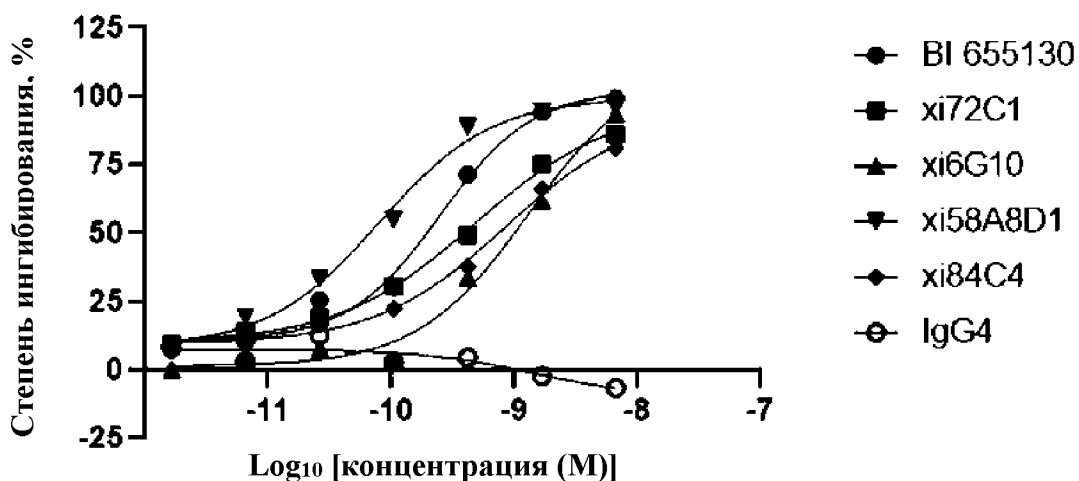
	BI655130	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4
IC50	2.139e-010	5.553e-010	6.931e-011	1.016e-009

ФИГ. 8А



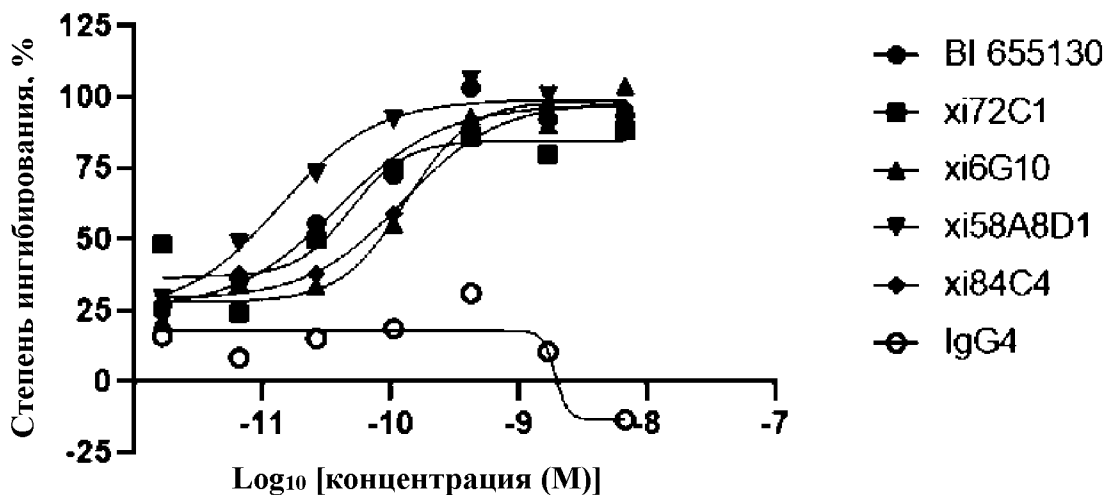
	BI 655130	xi72C1
IC50	7.411e-011	1.592e-010

ФИГ. 8В



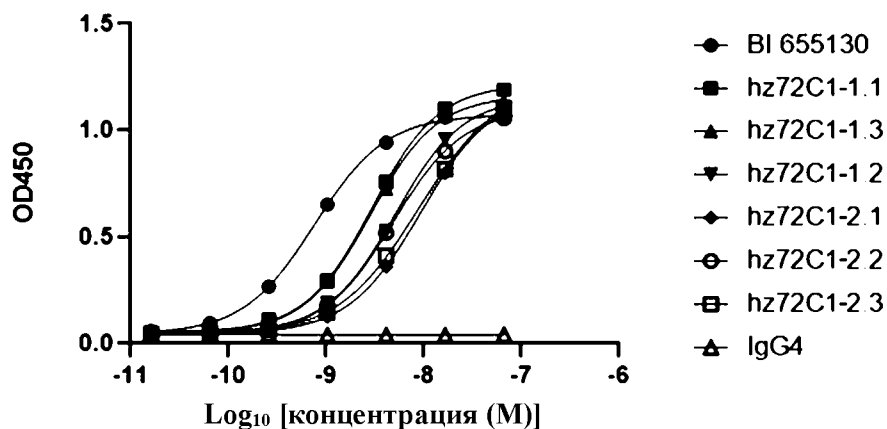
	BI655130	xi72C1	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4
IC50	2.481e-010	4.745e-010	1.272e-009	7.906e-011	8.478e-010

ФИГ. 8С



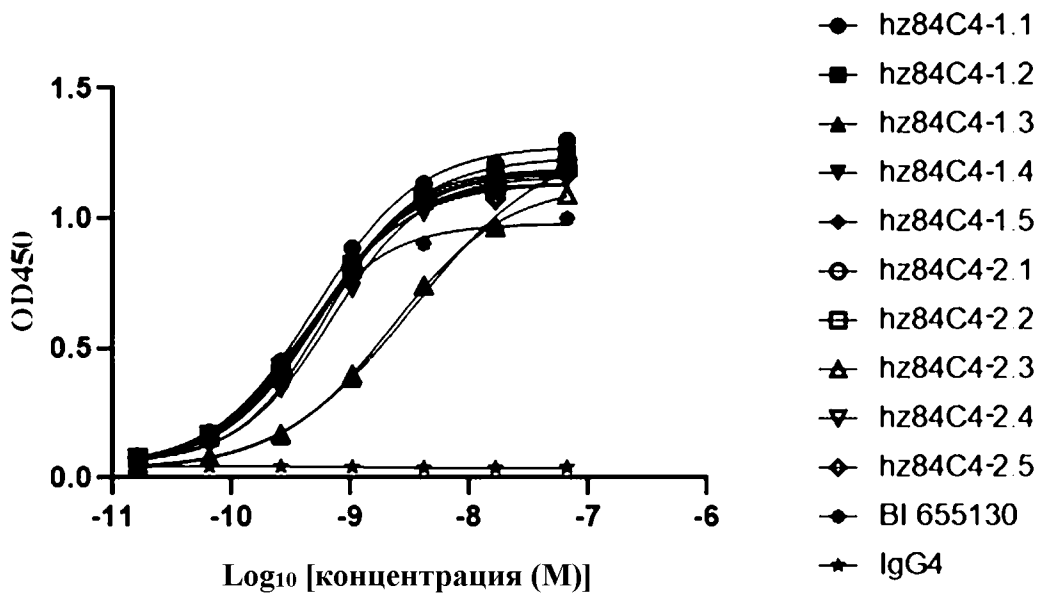
	BI655130	xi72C1	xi6G10	xi58A8D1	xi84C4
IC50	3.868e-011	4.858e-011	1.296e-010	1.356e-011	1.246e-010

ФИГ. 8D



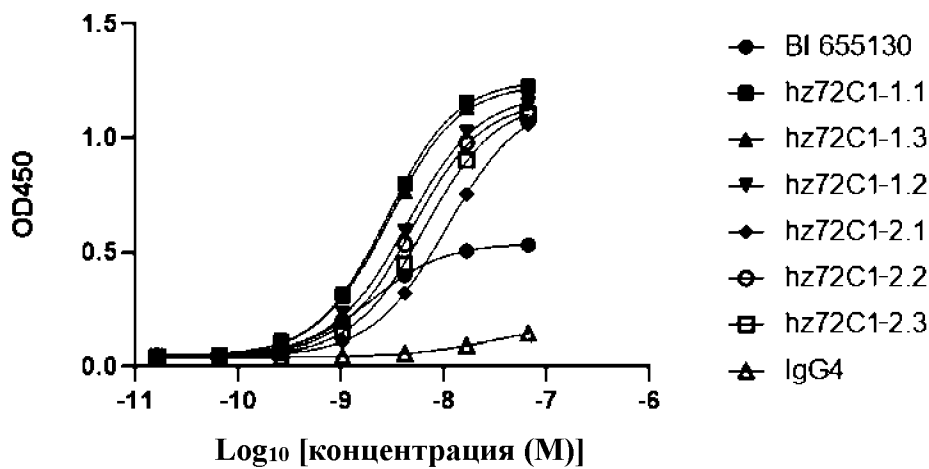
	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.2	hz72C1-1.3
EC50	7.638e-010	2.936e-009	5.021e-009	2.861e-009
		hz72C1-2.1	hz72C1-2.2	hz72C1-2.3
EC50		9.353e-009	4.878e-009	8.904e-009

ФИГ. 9A



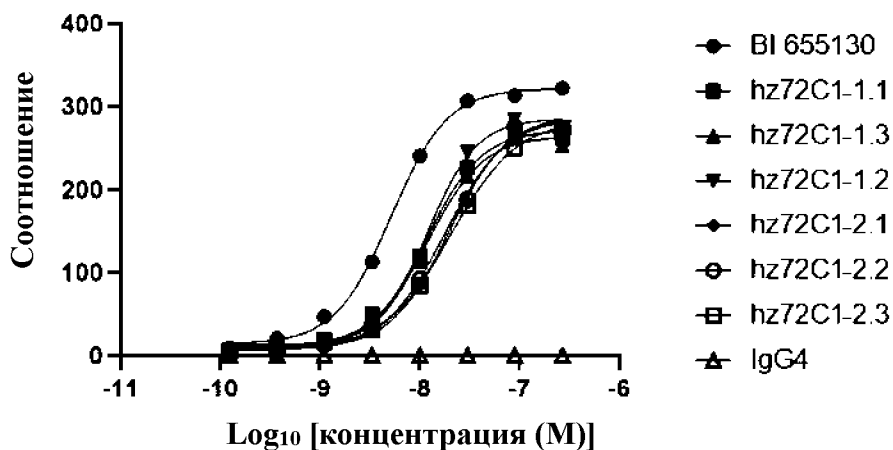
	BI655130	hz84C4-1.1	hz84C4-1.2	hz84C4-1.3	hz84C4-1.4	hz84C4-1.5
EC50	3.476e-010	5.093e-010	5.508e-010	3.408e-009	6.838e-010	6.243e-010
		hz84C4-2.1	hz84C4-2.2	hz84C4-2.3	hz84C4-2.4	hz84C4-2.5
EC50		5.577e-010	5.331e-010	2.246e-009	4.527e-010	4.966e-010

ФИГ. 9В



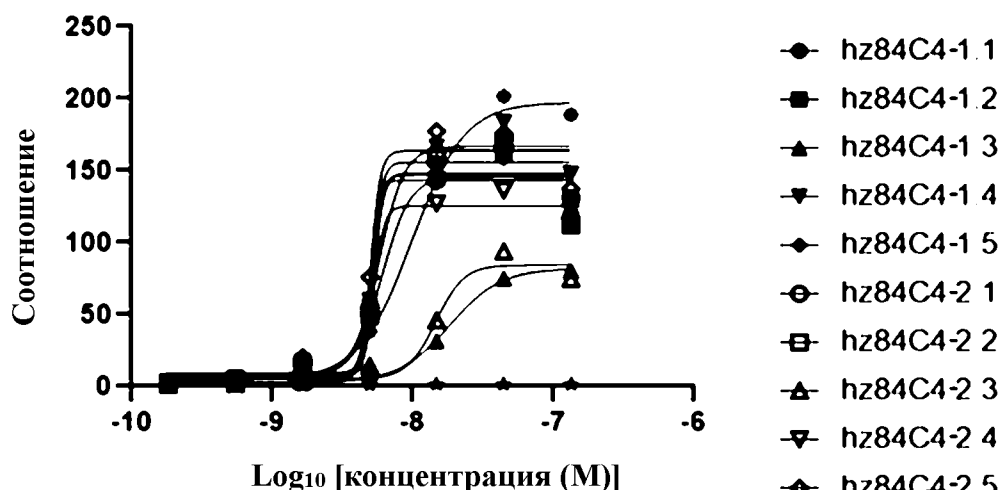
	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.2	hz72C1-1.3
EC50	1.966e-009	2.735e-009	4.264e-009	2.863e-009
		hz72C1-2.1	hz72C1-2.2	hz72C1-2.3
EC50		1.049e-008	4.866e-009	6.378e-009

ФИГ. 10



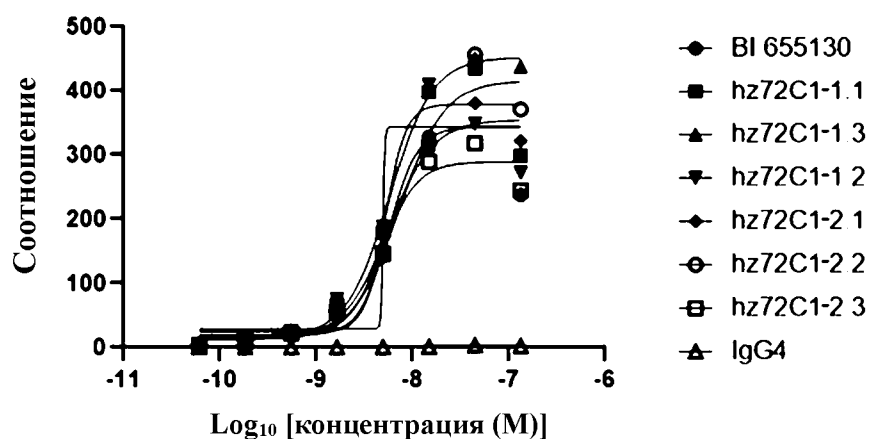
	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.2	hz72C1-1.3
EC50	5.133e-009	1.164e-008	1.190e-008	1.194e-008
		hz72C1-2.1	hz72C1-2.2	hz72C1-2.3
EC50		1.929e-008	1.759e-008	2.021e-008

ФИГ. 11А



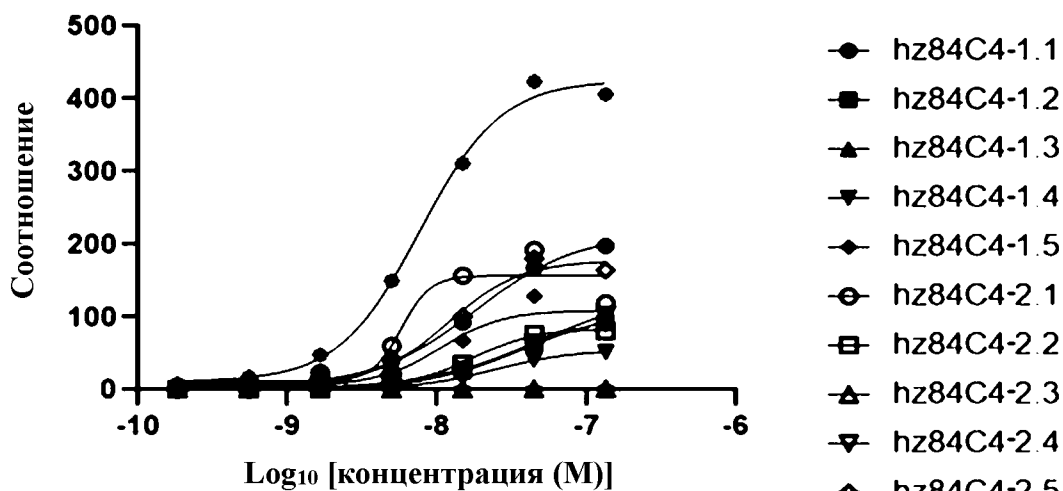
	EC50
hz84C4-1.1	~ 5.282e-009
hz84C4-1.2	6.001e-009
hz84C4-1.3	1.821e-008
hz84C4-1.4	5.750e-009
hz84C4-1.5	~ 5.101e-009
hz84C4-2.1	~ 5.223e-009
hz84C4-2.2	~ 5.227e-009
hz84C4-2.3	1.453e-008
hz84C4-2.4	~ 5.258e-009
hz84C4-2.5	~ 5.044e-009
BI 655130	9.818e-009

ФИГ. 11В



	BI655130	hz72C1-1.1	hz72C1-1.2	hz72C1-1.3
EC50	5.638e-009	5.206e-009	~4.936e-009	5.761e-009
		hz72C1-2.1	hz72C1-2.2	hz72C1-2.3
EC50		5.585e-009	7.245e-009	4.841e-009

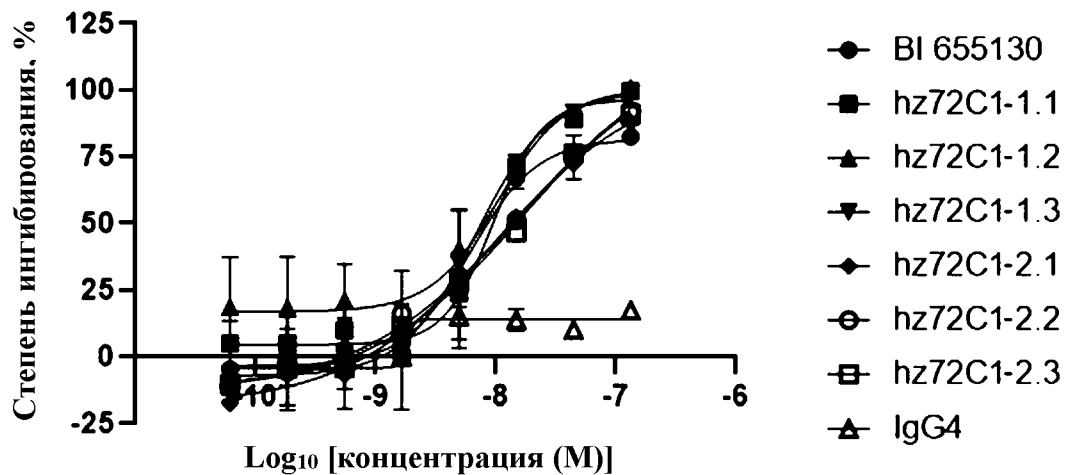
ФИГ. 12А



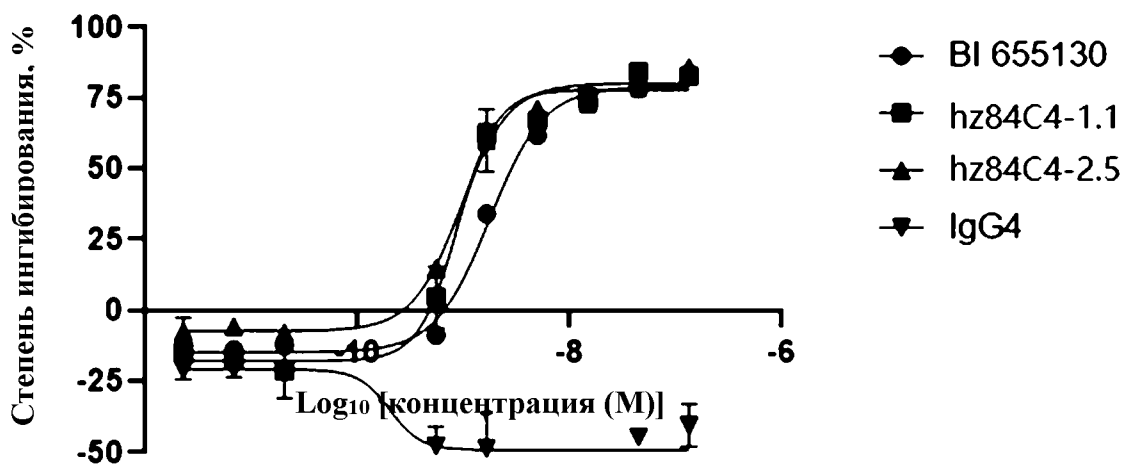
	EC50
hz84C4-1.1	1.801e-008
hz84C4-1.2	3.733e-008
hz84C4-1.3	9.218e-009
hz84C4-1.4	2.442e-008
hz84C4-1.5	1.051e-008
hz84C4-2.1	5.751e-009
hz84C4-2.2	1.715e-008
hz84C4-2.3	1.760e-007
hz84C4-2.4	4.816e-008
hz84C4-2.5	1.187e-008
BI 655130	7.641e-009

ФИГ. 12В

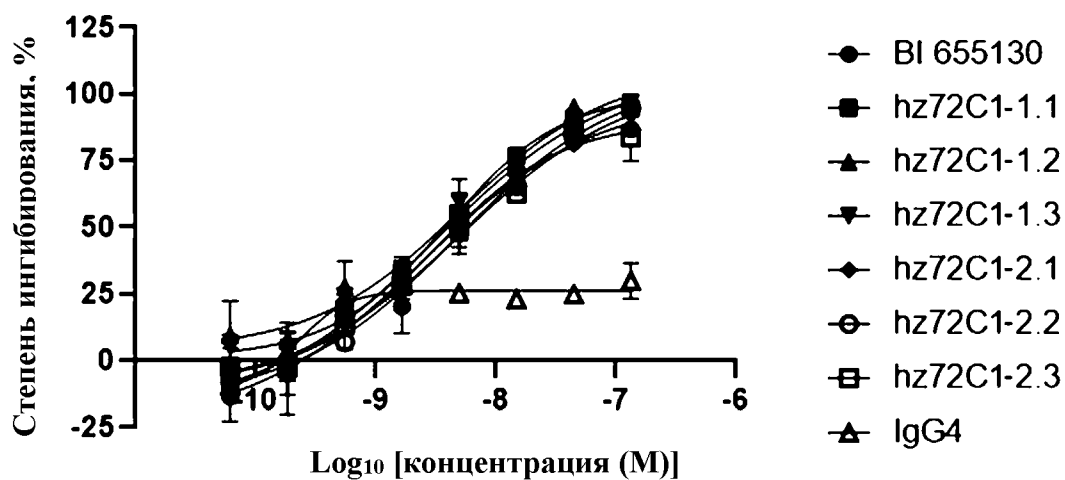




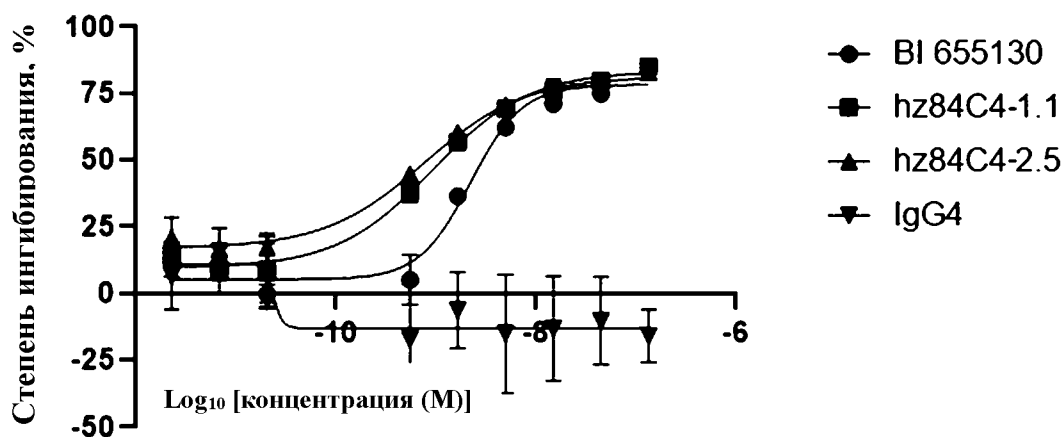
ФИГ. 13А



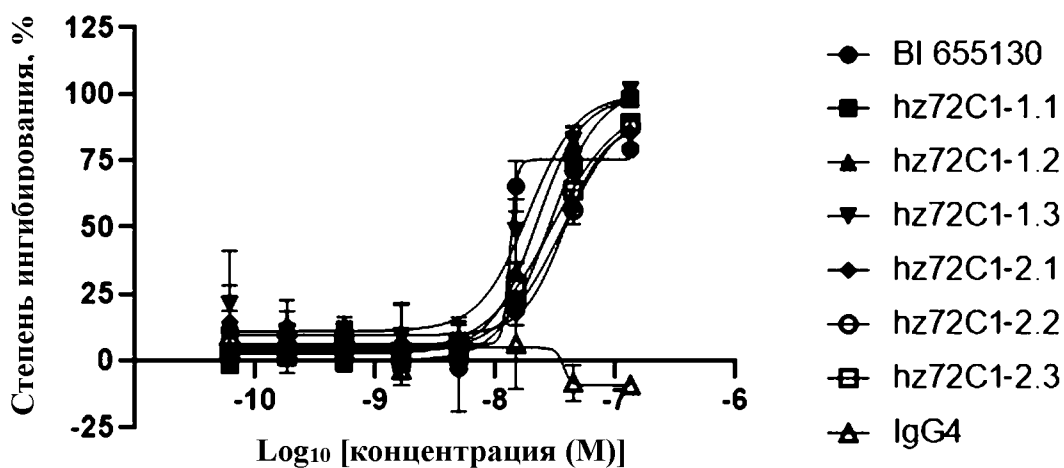
ФИГ. 13В



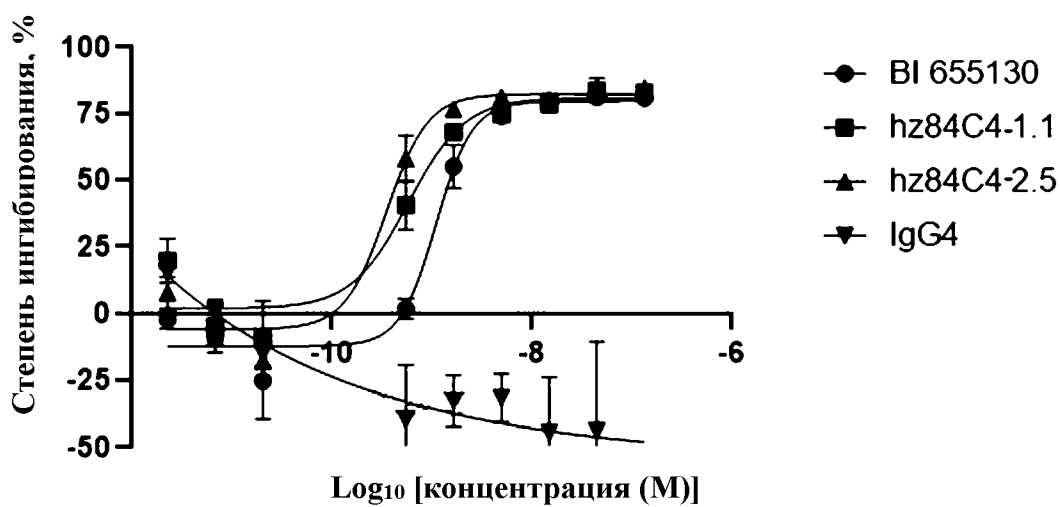
ФИГ. 13С



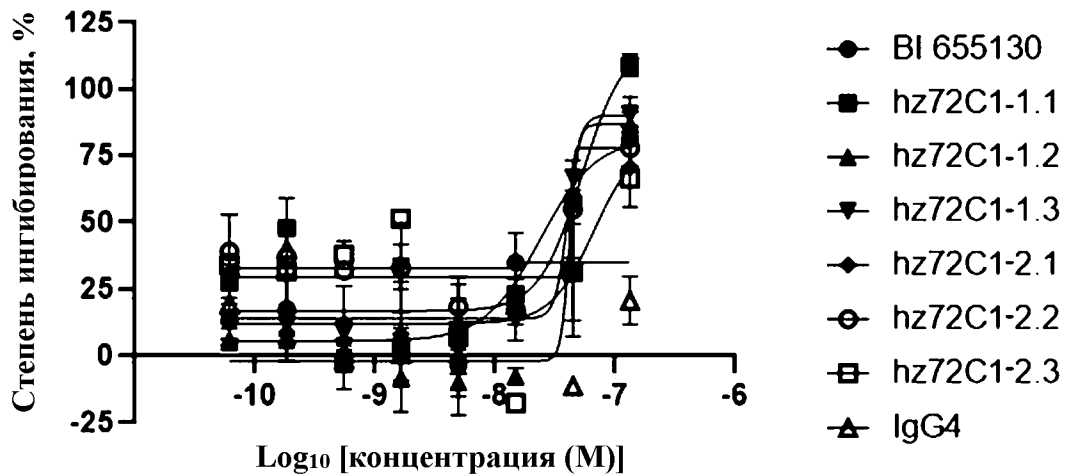
ФИГ. 13D



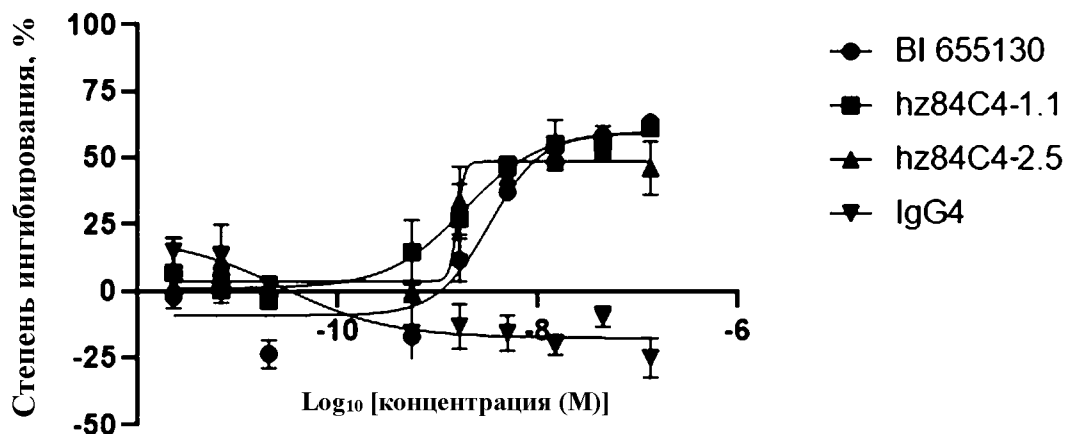
ФИГ. 13E



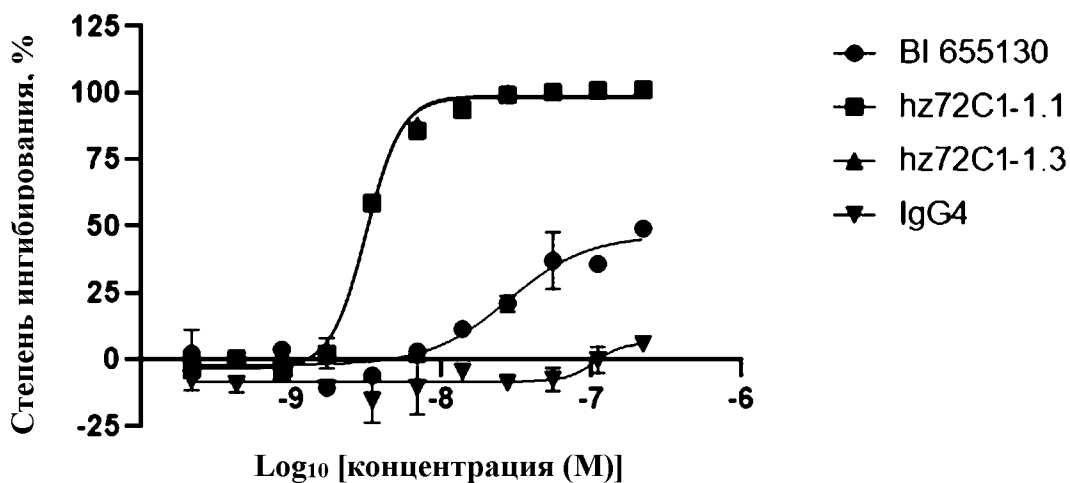
ФИГ. 13F



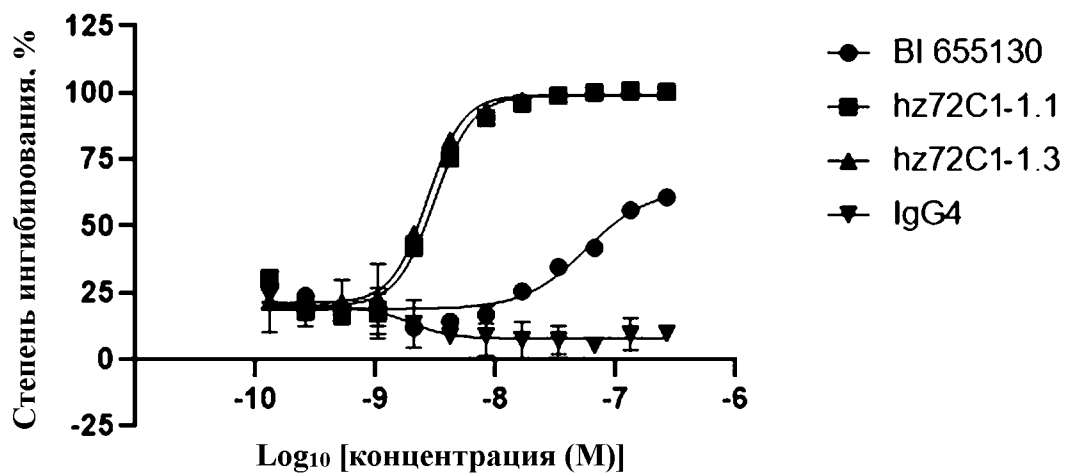
ФИГ. 13G



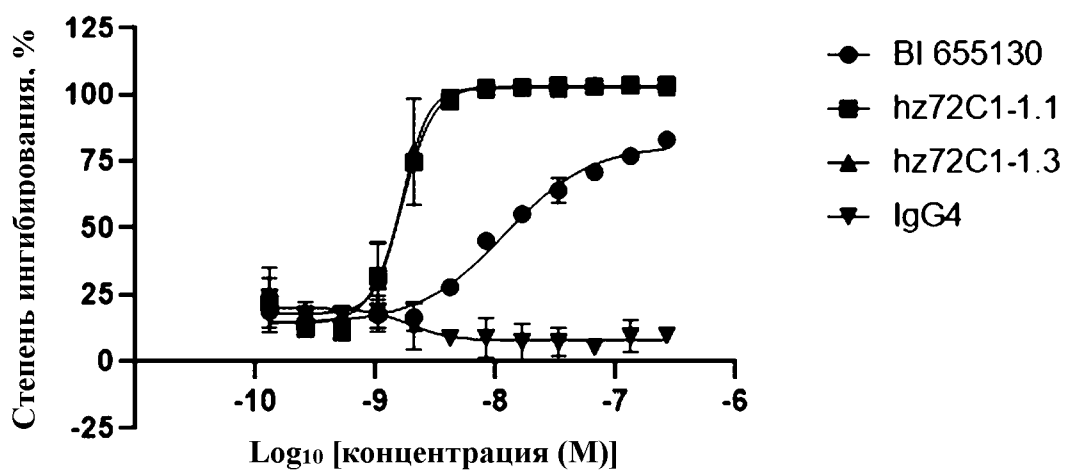
ФИГ. 13H



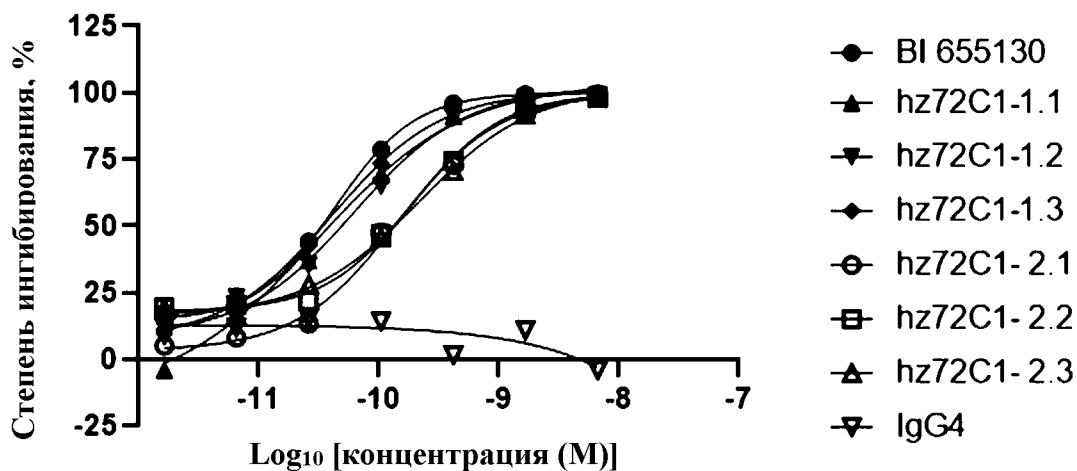
ФИГ. 14A



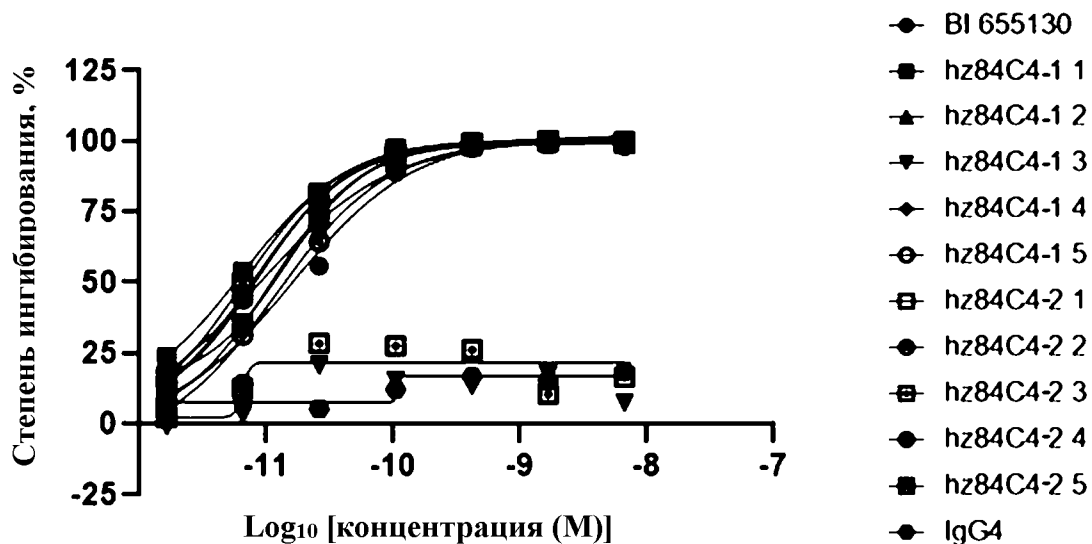
ФИГ. 14В



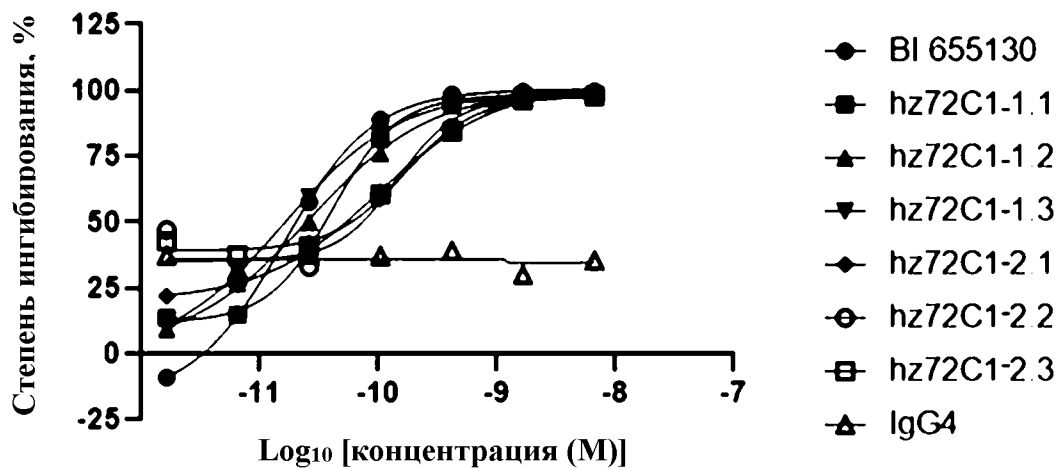
ФИГ. 14С



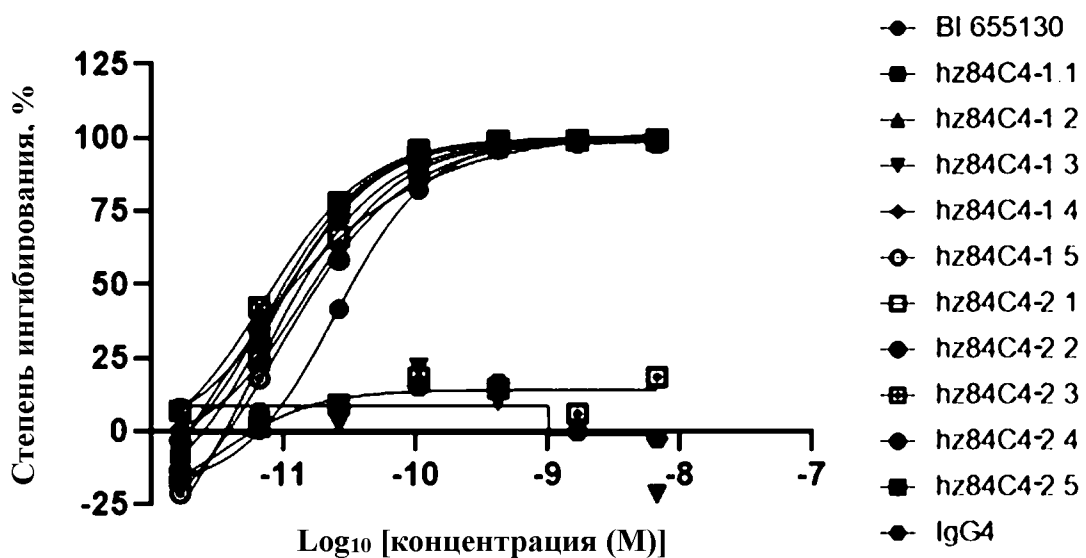
ФИГ. 15А



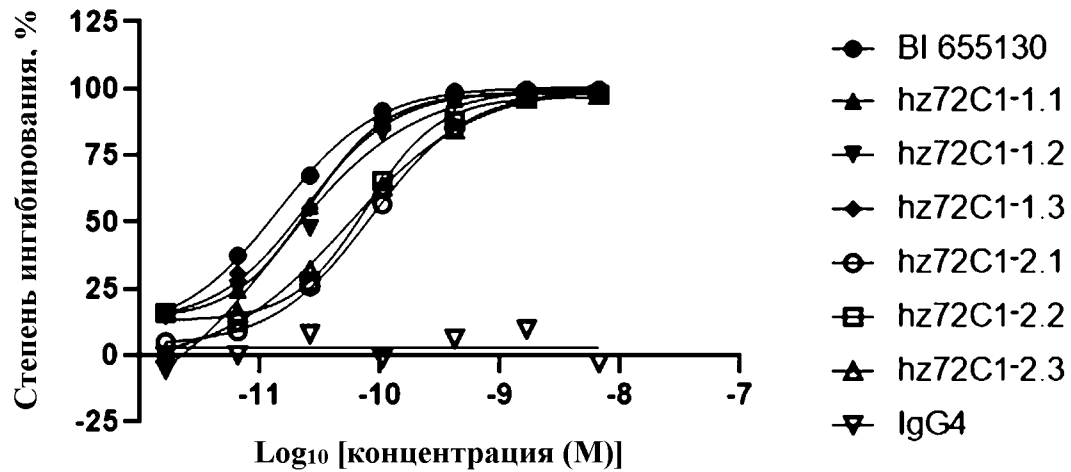
ФИГ. 15B



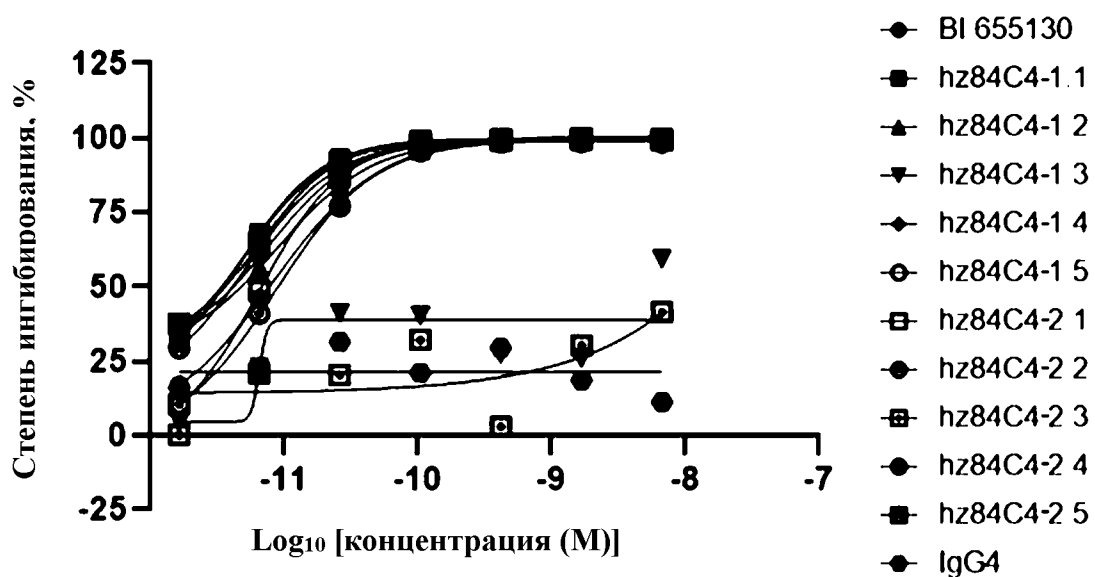
ФИГ. 15C



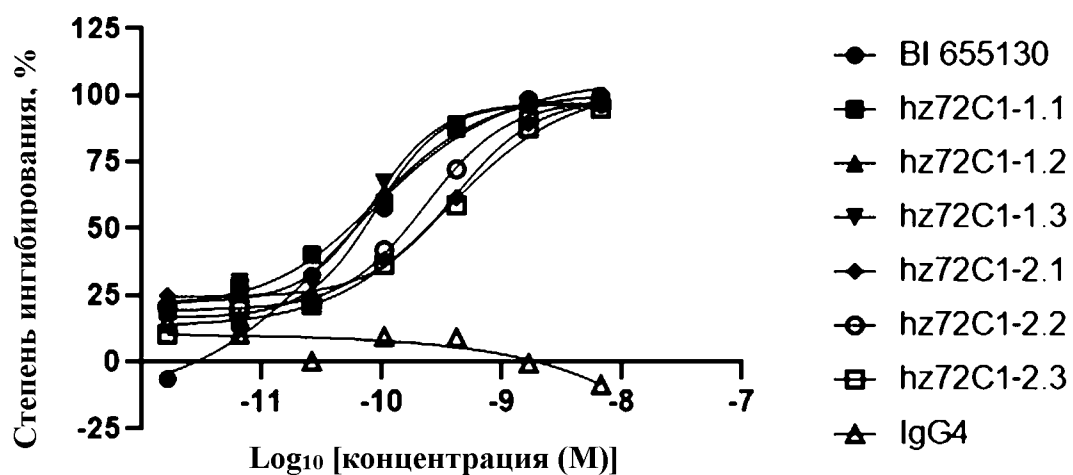
ФИГ. 15D



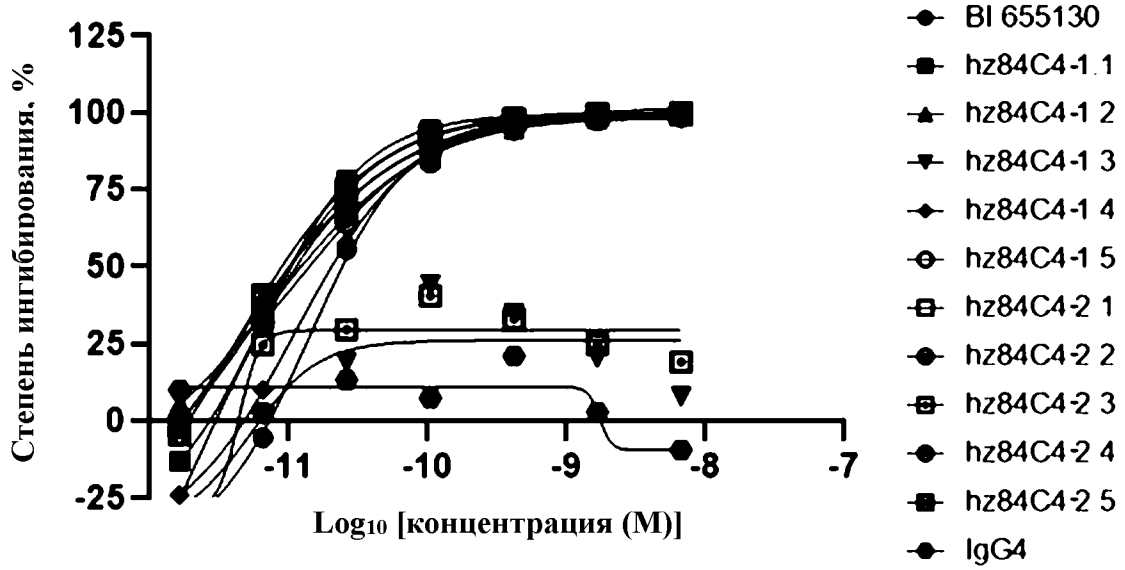
ФИГ. 15E



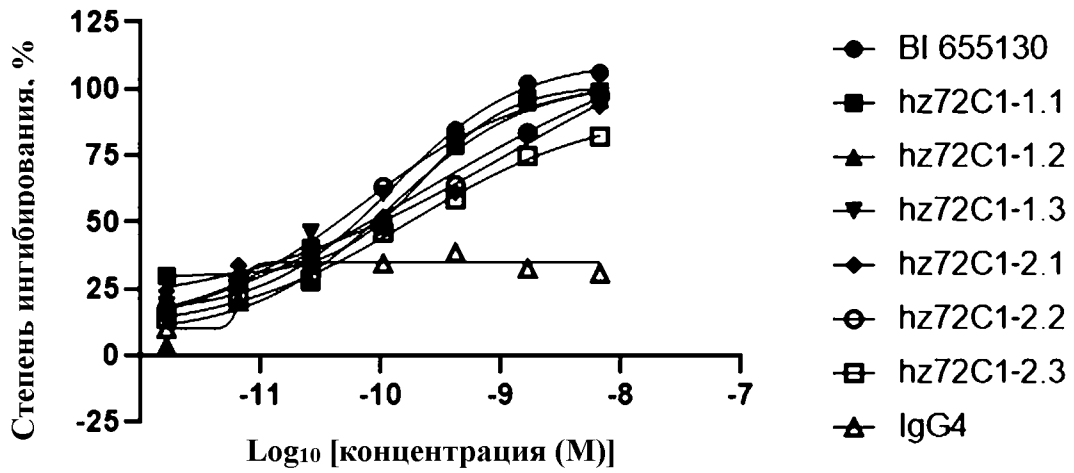
ФИГ. 15F



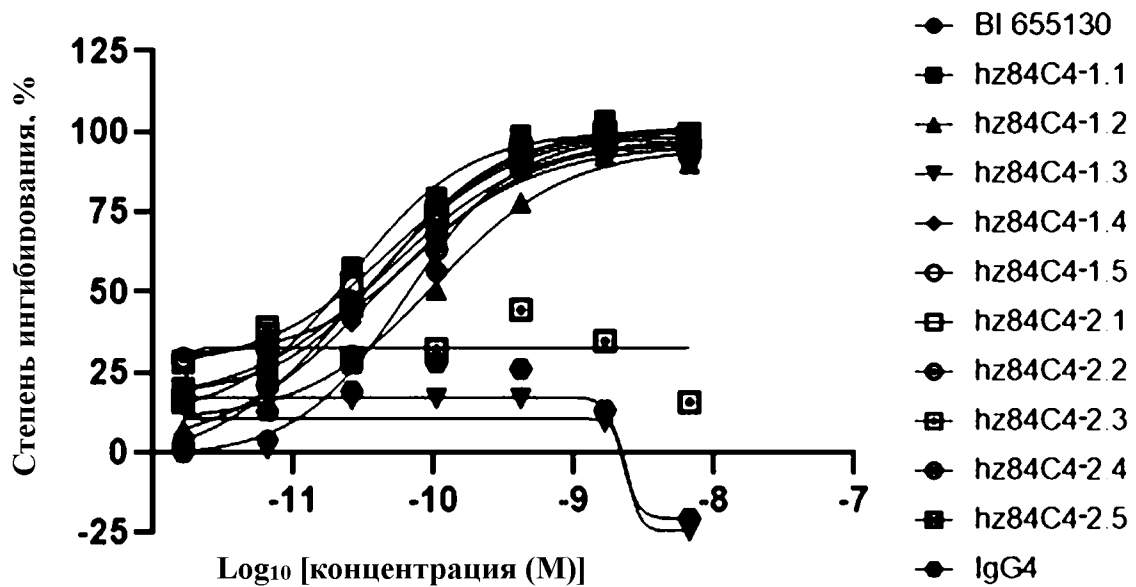
ФИГ. 15G



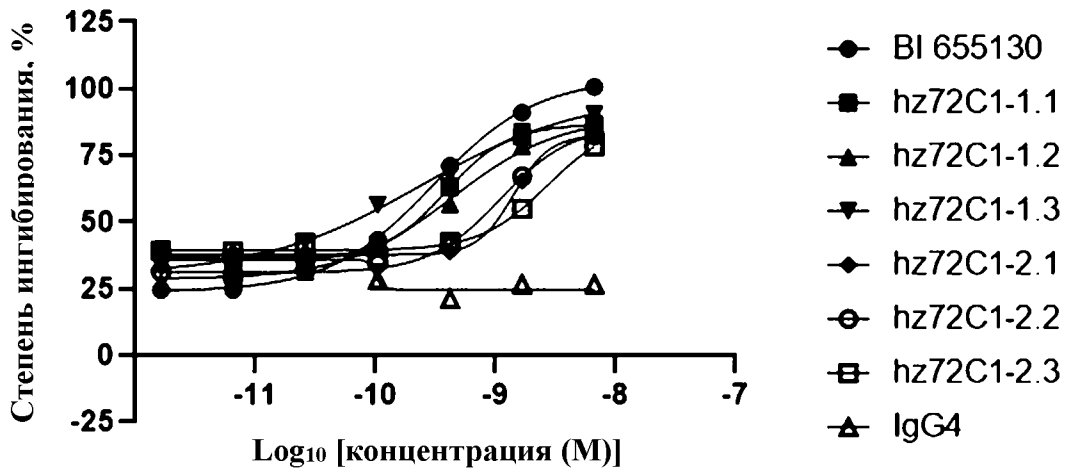
ФИГ. 15H



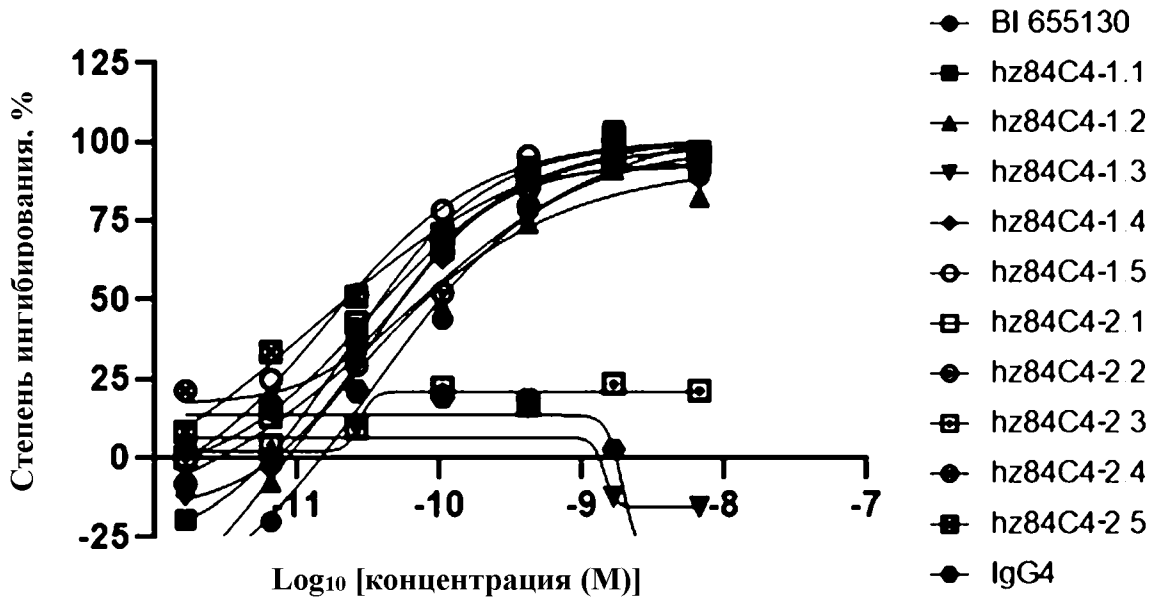
ФИГ. 16A



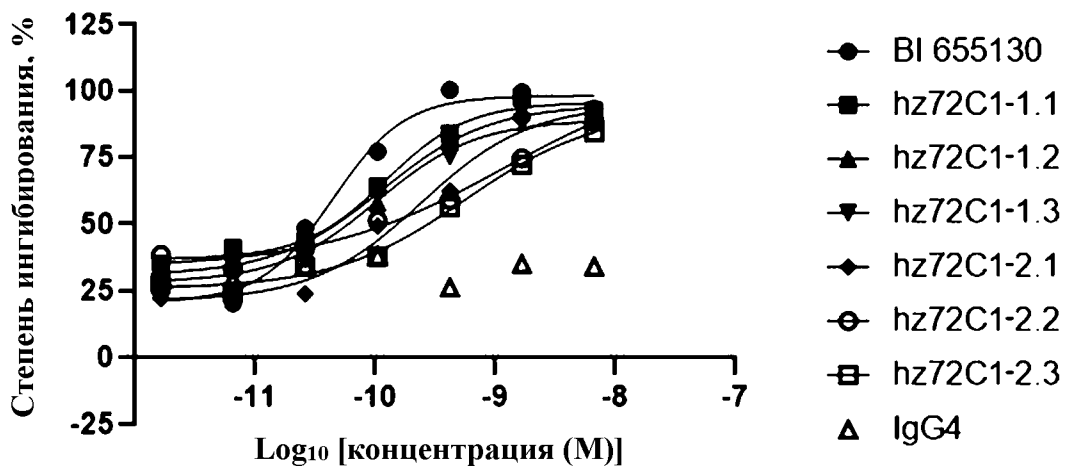
ФИГ. 16B



ФИГ. 16С

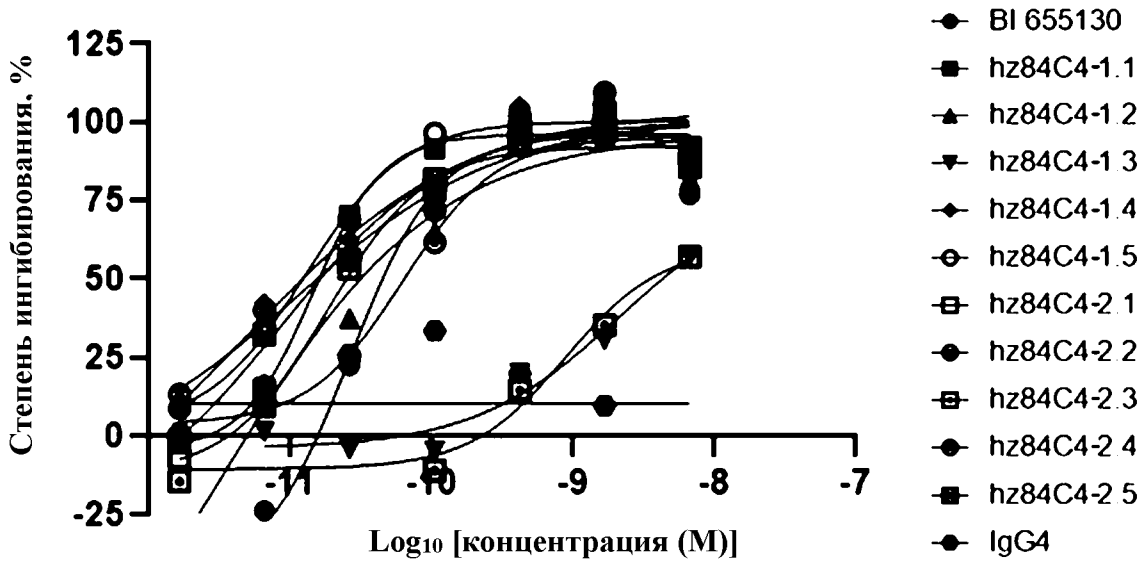


ФИГ. 16D

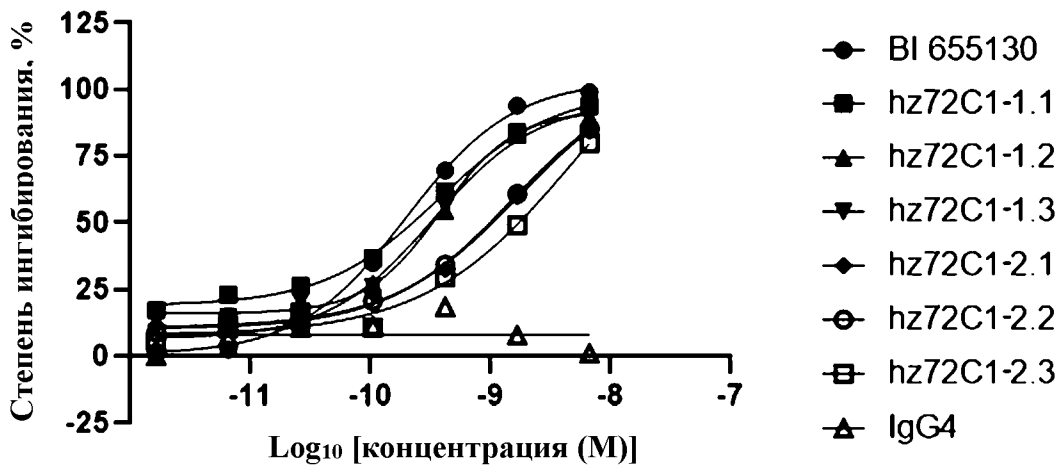


ФИГ. 16E

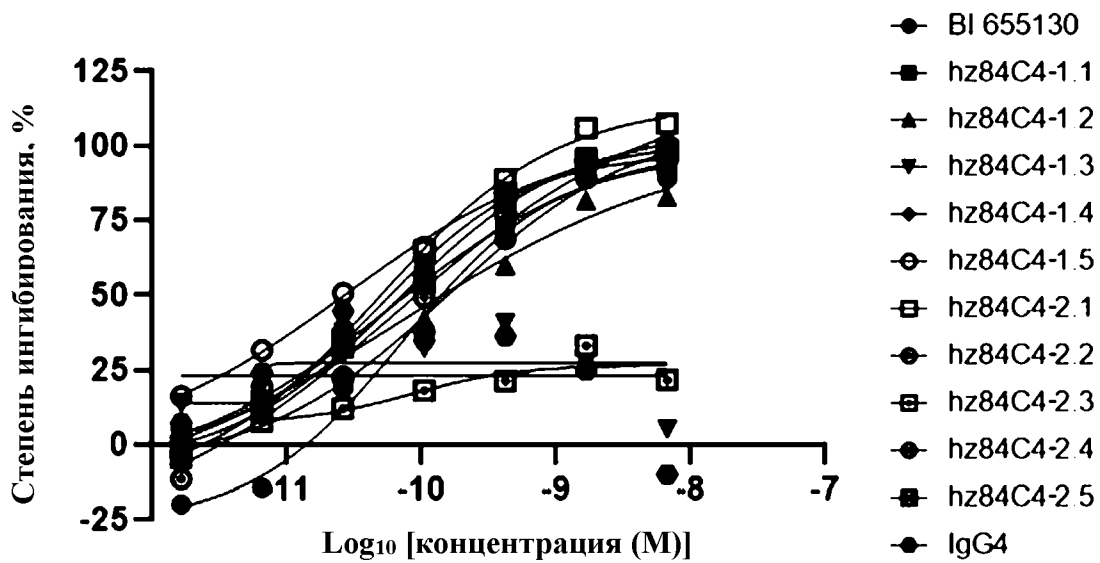




ФИГ. 16F



ФИГ. 16G



ФИГ. 16H