

1. Молекула мутантного CTLA4, яка зв'язується з CD80 і/або з CD86 і містить позаклітинну область CTLA4, як показано на Фіг.9, починається з аланіну в позиції -1 або метіоніну в позиції +1 та закінчується аспарагіною в позиції +124, в позаклітинній області, (а) аланін у положенні +29 замінений на амінокислоту, яку вибирають із групи, що складається з тирозину, лейцину, триптофану і треоніну, та (б) лейцин у положенні +104 замінений на глютамінову кислоту.
2. Молекула мутантного CTLA4 за п. 1, яка відрізняється тим, що додатково містить амінокислотну послідовність, що змінює розчинність, афінність або валентність молекули мутантного CTLA4.
3. Молекула мутантного CTLA4 за п. 2, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність містить постійну ділянку людського імуноглобуліну, або його частину, де постійна ділянка імуноглобуліну може включати одну або більше мутацій для зниження ефекторної функції.
4. Молекула мутантного CTLA4 за п. 2, яка відрізняється тим, що додатково містить амінокислотну послідовність, котра дозволяє секрецію молекули мутантного CTLA4.
5. Молекула мутантного CTLA4 за п. 4, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність, що дозволяє мутантній молекулі CTLA4 секретувати, містить сигнальний пептид онкостатину М.
6. Молекула мутантного CTLA4 за п. 1, яка відрізняється тим, що містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з метіоніном у положенні +1 і закінчується аспарагіною в положенні +124, як показано на Фіг. 7.
7. Молекула мутантного CTLA4 за п. 1, яка відрізняється тим, що містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з аланіном у положенні -1 і закінчується аспарагіною в положенні +124, як показано на Фіг. 7.
8. Молекула мутантного CTLA4 за п. 3, яка відрізняється тим, що постійна ділянка людського імуноглобуліну мутує таким чином, щоб включити заміну цистеїну в положенні +130 на серин, заміну цистеїну в положенні +136 на серин, заміну цистеїну в положенні +139 на серин і заміну проліну в положенні +148 на серин, як показано на Фіг. 7.
9. Молекула мутантного CTLA4, яка із більш високою авідністю, ніж CTLA4, зв'язується з CD80 і/або CD86, містить позаклітинну область CTLA4, яка відрізняється тим, що в позаклітинній області аланін у положенні +29 замінений на тирозин, а лейцин у положенні +104 замінений на глютамінову кислоту, як показано на Фіг. 7.
10. Молекула мутантного CTLA4 за п. 9, яка відрізняється тим, що додатково містить амінокислотну послідовність, котра змінює розчинність, афінність або валентність молекули мутантного CTLA4.
11. Молекула мутантного CTLA4 за п. 10, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність містить постійну ділянку людського імуноглобуліну, або його частину, де постійна ділянка імуноглобуліну може включати одну або більше мутацій для зниження ефекторної функції.
12. Молекула мутантного CTLA4 за п. 10, яка відрізняється тим, що додатково містить амінокислотну послідовність, котра дозволяє секрецію молекули мутантного CTLA4.
13. Молекула мутантного CTLA4 за п. 12, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність, що дозволяє мутантній молекулі CTLA4 секретувати, містить сигнальний пептид онкостатину М.
14. Молекула мутантного CTLA4, яка містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з метіоніном у положенні +1 і закінчується аспарагіною в положенні +124, як показано на Фіг. 7.
15. Молекула мутантного CTLA4, яка містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з аланіном у положенні -1 і закінчується аспарагіною в положенні +124, як показано на Фіг. 7.
16. Молекула мутантного CTLA4 за п. 11, яка відрізняється тим, що постійна ділянка

людського імуноглобуліну мутує таким чином, щоб включити заміну цистеїну в положенні +130 на серин, заміну цистеїну в положенні +136 на серин, заміну цистеїну в положенні +139 на серин і заміну проліну в положенні +148 на серин, як показано на Фіг. 7.

17. Молекула мутантного CTLA4, яка із більш високою авідністю, ніж CTLA4, зв'язується з CD80 і/або CD86, містить позаклітинну область CTLA4, яка відрізняється тим, що в позаклітинній області лейцин у положенні +104 замінений на глутамінову кислоту, як показано на Фіг. 8.

18. Молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, котра кодує амінокислотну послідовність, що відповідає молекулі мутантного CTLA4 за п. 1.

19. Молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, котра кодує амінокислотну послідовність, що відповідає молекулі мутантного CTLA4 за п. 9 або п. 17.

20. Молекула нуклеїнової кислоти, яка має нуклеотидну послідовність, котра починається з аденіну в нуклеотидному положенні +1 і закінчується аденіном у положенні +1071, як показано на Фіг. 8, або містить нуклеотидну послідовність, що починається з гуанідину в нуклеотидному положенні -3 та закінчується аденіном у нуклеотидному положенні +1071, як показано на Фіг. 8.

21. Молекула нуклеїнової кислоти, яка має нуклеотидну послідовність, котра починається з аденіну в нуклеотидному положенні +1 і закінчується аденіном у положенні +1071, як показано на Фіг. 7, або містить нуклеотидну послідовність, що починається з гуанідину в нуклеотидному положенні -3 та закінчується аденіном у нуклеотидному положенні +1071, як показано на Фіг. 7.

22. Молекула нуклеїнової кислоти, яка має нуклеотидну послідовність, котра починається з аденіну в положенні +1 і закінчується тиміном у положенні +372, як показано на Фіг. 8, або містить нуклеотидну послідовність, що починається з гуанідину в нуклеотидному положенні -3 та закінчується аденіном у нуклеотидному положенні +1071, як показано на Фіг. 8.

23. Молекула нуклеїнової кислоти, яка має нуклеотидну послідовність, котра починається з аденіну в положенні +1 і закінчується тиміном у положенні +372, як показано на Фіг. 7, або містить нуклеотидну послідовність, що починається з гуанідину в нуклеотидному положенні -3 та закінчується аденіном у нуклеотидному положенні +1071, як показано на Фіг. 7.

24. Вектор, що містить нуклеотидну послідовність за будь-яким з пп. 18-23.

25. Вектор, що кодує CTLA4 мутантну молекулу, де вектор позначений як pD16 L104EA29YIg і є депонований в ATCC як ATCC № PTA-2104.

26. Система вектор-хазяїн, що являє собою вектор за п. 24 або за п. 25 у відповідній клітині-хазяїні.

27. Система вектор-хазяїн за п. 26, яка відрізняється тим, що відповідною клітиною-хазяїном є бактеріальна клітина або еукаріотична клітина.

28. Клітина-хазяїн, що містить вектор за п. 24 або за п. 25.

29. Клітина-хазяїн за п. 28, яка відрізняється тим, що є еукаріотичною клітиною.

30. Клітина-хазяїн за п. 29, яка відрізняється тим, що еукаріотичною клітиною є COS-клітина.

31. Клітина-хазяїн за п. 29, яка відрізняється тим, що еукаріотичною клітиною є клітина яєчника китайського хом'ячка (CHO).

32. Клітина-хазяїн за п. 31, яка відрізняється тим, що клітину CHO вибирають із групи, що складається із DG44, CHO-K1, CHO-K1 Tet-On клітинної лінії, CHO, позначеної як ECACC 85050302, CHO клон 13, CHO клон B, CHO-K1/SF і RR-CHOK1.

33. Спосіб одержання мутантного білка, яким є CTLA4 мутантна молекула, за яким систему вектор-хазяїн за п. 26 вирощують таким чином, щоб продукувати у клітині-хазяїні мутантну молекулу CTLA4, і відділяють білок, котрий при цьому продукується.

34. Спосіб одержання мутантного білка, яким є CTLA4 мутантна молекула, за яким

клітину-хазяїна за п. 28 вирощують таким чином, щоб продукувати у клітині-хазяїні CTLA4 мутантну молекулу, і відділяють білок, що при цьому продукується.

35. Мутантна молекула CTLA4, яку одержують за способом за п. 33.

36. Мутантна молекула CTLA4, яку одержують за способом за п. 34.

37. Спосіб регулювання взаємодії Т-клітини з CD80- і/або CD86-позитивною клітиною, при якому CD80- і/або CD86-позитивну клітину приводять у контакт з молекулою розчинного мутантного CTLA4 за п. 1 з утворенням комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD80, або комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD86, причому цей комплекс перешкоджає взаємодії між Т-клітиною і CD80- і/або CD86-позитивною клітиною.

38. Спосіб регулювання взаємодії Т-клітини з CD80- і/або CD86-позитивною клітиною, при якому приводять у контакт CD80- і/або CD86-позитивну клітину з молекулою розчинного мутантного CTLA4 за п. 9 з утворенням комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD80, або комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD86, причому цей комплекс перешкоджає взаємодії між Т-клітиною і CD80- і/або CD86-позитивною клітиною.

39. Спосіб регулювання взаємодії Т-клітини з CD80- і/або CD86-позитивною клітиною, при якому приводять у контакт CD80- і/або CD86-позитивну клітину з молекулою розчинного мутантного CTLA4 за п. 17 з утворенням комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD80, або комплексу: молекула мутантного CTLA4/CD86, причому цей комплекс перешкоджає взаємодії між Т-клітиною і CD80- і/або CD86-позитивною клітиною.

40. Спосіб за п. 37, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивна клітина контактує з фрагментом або похідною молекули мутантного CTLA4.

41. Спосіб за п. 38, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивна клітина контактує з фрагментом або похідною молекули мутантного CTLA4.

42. Спосіб за п. 39, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивна клітина контактує з фрагментом або похідною молекули мутантного CTLA4.

43. Спосіб за пп. 37, 38 або 39, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивною клітиною є клітина, що презентує антигени.

44. Спосіб за п. 37 або 39, який відрізняється тим, що взаємодія CTLA4-позитивних Т-клітин із CD80- і/або CD86-позитивними клітинами інгібується.

45. Спосіб за п. 38, який відрізняється тим, що взаємодія CTLA4-позитивних Т-клітин із CD80- і/або CD86-позитивними клітинами інгібується.

46. Спосіб лікування захворювань імунної системи, опосередкованих взаємодією Т-клітин з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами, при якому пацієнту вводять молекули розчинного мутантного CTLA4 за п. 1 для регулювання Т-клітинної взаємодії з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами.

47. Спосіб лікування захворювань імунної системи, опосередкованих взаємодією Т-клітин з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами, при якому пацієнту вводять молекулу мутантного CTLA4 за п. 9 для регулювання Т-клітинної взаємодії з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами.

48. Спосіб лікування захворювань імунної системи, опосередкованих взаємодією Т-клітин з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами, при якому пацієнту вводять молекулу розчинного мутантного CTLA4 за п. 17 для регулювання Т-клітинної взаємодії з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами.

49. Спосіб за п. 46 або 48, який відрізняється тим, що зазначена Т-клітинна взаємодія інгібується.

50. Спосіб за п. 47, який відрізняється тим, що зазначена Т-клітинна взаємодія інгібується.

51. Спосіб інгібування гомологічної хвороби у пацієнта, при якому пацієнту вводять молекулу мутантного CTLA4 за п. 1 і ліганду, реактивного у відношенні до IL-4.

52. Спосіб інгібування гомологічної хвороби у пацієнта, при якому пацієнту вводять молекулу мутантного CTLA4 за п. 9 і ліганду, реактивного у відношенні до IL-4.

53. Спосіб інгібування гомологічної хвороби у пацієнта, при якому пацієнту вводять

молекулу мутантного CTLA4 за п. 17 і ліганду, реактивного у відношенні до IL-4.

54. Молекула мутантного CTLA4, що кодується молекулою нуклеїнової кислоти, депонованою як ATCC № PTA-2104.

55. Молекула ДНК, що кодує молекулу мутантного CTLA4, яка відрізняється тим, що молекула ДНК депонується як ATCC № PTA-2104.

56. Молекула мутантного CTLA4, що містить нуклеотидну послідовність, котра починається з метіоніну в положенні +1 і закінчується лізином у положенні +357, як показано на Фіг. 7, або яка починається з аланіну в положенні -1 та закінчується лізином у положенні +357, як показано на Фіг. 7.

57. Молекула нуклеїнової кислоти, що кодує молекулу мутантного CTLA4 за п.56.

58. Ділянка молекули мутантного CTLA4, котра (молекула) кодується нуклеотидною молекулою, депонованою як ATCC № PTA-2104, яка (ділянка) відрізняється тим, що вона містить повну позаклітинну область мутантного CTLA4, що зв'язується з CD80 і/або CD86.

59. Ділянка молекули мутантного CTLA4 за п. 58, яка відрізняється тим, що додатково містить Ig-половину.

60. Молекула нуклеїнової кислоти, яка містить ділянку молекули нуклеїнової кислоти, що кодує молекулу мутантного CTLA4 і має ATCC № PTA-2104, яка відрізняється тим, що вона кодує повну позаклітинну область молекули мутантного CTLA4, що зв'язується з CD80 і/або CD86.

61. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 60, яка відрізняється тим, що додатково містить нуклеотидну молекулу, що кодує Ig-половину.

62. Фармацевтична композиція для лікування захворювання імунної системи, яка містить фармацевтично прийнятний носій і молекулу мутантного CTLA4 за п. 1 або 17.

63. Фармацевтична композиція для лікування захворювання імунної системи, яка містить фармацевтично прийнятний носій і молекулу мутантного CTLA4 за п. 9.

64. Молекула мутантного CTLA4 за п. 17, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність, яка змінює розчинність, афінність або валентність, містить і ділянку імуноглобуліну, і тим, що ділянка імуноглобуліну може включати один або більше мутацій для зниження ефекторної функції.

65. Спосіб регулювання взаємодії Т-клітини з CD80- і/або CD86-позитивною клітиною, при якому приводять у контакт CD80- і/або CD86-позитивну клітину з молекулою розчинного мутантного CTLA4 за п. 56 таким чином, щоб утворювався комплекс: молекула мутантного CTLA4/CD80, або комплекс: молекула мутантного CTLA4/CD86, причому цей комплекс перешкоджає взаємодії між Т-клітиною і CD80- і/або CD86-позитивною клітиною.

66. Спосіб за п. 65, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивна клітина контактує з фрагментом або похідною молекули мутантного CTLA4.

67. Спосіб за п. 65, який відрізняється тим, що CD80- і/або CD86-позитивною клітиною є клітина, що презентує антигени.

68. Спосіб за п. 65, який відрізняється тим, що взаємодія CTLA4-позитивних Т-клітин із CD80- і/або CD86-позитивними клітинами інгібується.

69. Спосіб лікування захворювань імунної системи, опосередкованих взаємодією Т-клітин з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами, при якому пацієнту вводять молекулу мутантного CTLA4 за п. 56 для регулювання Т-клітинної взаємодії з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами.

70. Спосіб лікування захворювань імунної системи, опосередкованих взаємодією Т-клітин з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами, при якому пацієнту вводять молекулу розчинного мутантного CTLA4 за п. 56 для регулювання Т-клітинної взаємодії з CD80- і/або CD86-позитивними клітинами.

71. Молекула мутантного CTLA4, яка зв'язується з CD80 і/або з CD86 і містить позаклітинну область CTLA4, як показано на Фіг.9, починається з аланіну в позиції -1 або

метіоніну в позиції +1 та закінчується аспарагіновою кислотою в позиції +124, або її частиною, яка відрізняється тим, що в позаклітинній області або його частині, аланін у положенні 29 замінений на тирозин, та лейцин у положенні 104 замінений, та також містить амінокислотну послідовність, яка змінює розчинність, афінність або валентність молекули мутантного CTLA4.

72. Молекула мутантного CTLA4 за п. 71, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність містить постійну ділянку людського імуноглобуліну, або його частину, де постійна ділянка імуноглобуліну може включати одну або більше мутацій для зниження ефекторної функції.

73. Молекула мутантного CTLA4, що містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з метіоніном у положенні +1 і закінчується аспарагіновою кислотою в положенні +124, як показано на Фіг. 7, або її частину, яка зв'язується з CD80 і/або з CD86, або містить амінокислотну послідовність, що є зв'язаною з аланіном у положенні -1 і закінчується аспарагіновою кислотою в положенні 124, як показано на Фіг. 7, або її частину, яка зв'язується з CD80 і/або з CD86.

74. Молекула мутантного CTLA4 за п. 73, яка відрізняється тим, що амінокислотна послідовність містить постійну ділянку людського імуноглобуліну, або його частину, де постійна ділянка імуноглобуліну може включати одну або більше мутацій для зниження ефекторної функції.

75. Молекула мутантного CTLA4 за пп. 1, 9, 14, 15, 35, 54, 56, 72 або 74, що має меншу швидкість дисоціації при зв'язуванні з CD86, ніж CTLA4 дикого типу.

76. Молекула мутантного CTLA4, що має менші швидкості асоціації і дисоціації при зв'язуванні з CD80 і/або CD86, ніж CTLA4 дикого типу за пп. 1, 9, 14, 15, 35, 54, 56, 72 або 74, що є розчинною.