

1. Людське моноклональне антитіло або його антигензв'язувальна частина, які специфічно зв'язуються з людським CD40, причому вказане антитіло або його антигензв'язувальна ділянка є агоністом CD40 і де антитіло містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, і при цьому амінокислотні послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 вказаного важкого ланцюга і CDR1, CDR2 і CDR3 вказаного легкого ланцюга вибрані з групи, яка складається з

(a) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:2 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:4, відповідно;

(b) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:2 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:94, відповідно;

(c) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:90 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:4, відповідно;

(d) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю з SEQ ID NO:90 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:94, відповідно;

(e) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:92 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:4, відповідно;

(f) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:92 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:94, відповідно;

(g) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:10 і амінокислотних послідовностей

CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:68, відповідно;

(p) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:66 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:100, відповідно;

(q) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:98 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:68, відповідно;

(r) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:98 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:100, відповідно;

(s) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:74 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:76, відповідно; і

(t) амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену важкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:82 і амінокислотних послідовностей CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельного домену легкого ланцюга з послідовністю SEQ ID NO:84, відповідно.

2. Моноклональне антитіло або його антигензв'язувальна ділянка за п. 1, які мають щонайменше одну з наступних властивостей:

(a) не зв'язуються з мишачими, щурячими, собачими і/або кролячими В-клітинами;

(b) зв'язуються з В-клітинами людини, макак-резусів та мавп циномоглус;

(c) мають селективність відносно CD40, яка щонайменше в 100 разів вища, ніж їх селективність відносно рецепторного активатора ядерного фактора каппа-ланцюга В-клітин (RANK), 4-1BB (CD137), рецептора 1 фактора некрозу пухлини (TNFR-1) і рецептора 2 фактора некрозу пухлини (TNFR-2);

(d) зв'язуються з CD40 з K_D 4×10^{-10} М або менше;

- (e) мають показник для CD40 K_{off} , що складає 2×10^{-10} або менше;
- (f) інгібують ріст пухлини *in vivo* в присутності Т-клітин людини і/або дендритних клітин людини;
- (g) інгібують ріст CD40-позитивних пухлин за відсутності імунних клітин людини;
- (h) підвищують експресію ICAM, МНС-II, В7-2, CD71, CD23 і/або CD71 на поверхні В-клітин людини;
- (i) збільшують секрецію IL-12p40, IL-12p70 і/або IL-8 дендритними клітинами людини;
- (j) збільшують експресію ICAM, МНС-II, В7-2 і/або CD83 на поверхні дендритних клітин людини;
- (k) підвищують експресію гамма-інтерферону Т-клітинами людини під час їх алогенної стимуляції;
- (l) зв'язують людський CD40 у присутності людського CD40L;
- (m) зв'язуються з епітопом CD40 людини, який знаходиться в межах домену 1 або домену 2 позаклітинного домену CD40; і
- (n) зв'язуються з епітопом CD40 людини, що знаходиться у межах домену 2 або домену 3 позаклітинного домену CD40.

3. Моноклональне антитіло за п. 1, в якому амінокислотні послідовності важкого ланцюга та легкого ланцюга вибрані з групи, яка складається з:

- (a) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 3.1.1, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;
- (b) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 7.1.2, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;
- (c) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 10.8.3, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;
- (d) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 15.1.1, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(p) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 3.1.1H-A78T, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(q) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 3.1.1H-A78T-V88A-V97A, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(r) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 3.1.1L-L4M-L83V, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(s) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83V, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(t) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 23.29.1L-R174K, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність; і

(u) амінокислотної послідовності важкого ланцюга і амінокислотної послідовності легкого ланцюга моноклонального антитіла 23.28.1H-D16E/23.28.1L-C92A, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність.

4. Моноклональне антитіло або його антигензв'язувальна ділянка за п. 1, в яких амінокислотні послідовності варіабельного домену вказаного важкого ланцюга та варіабельного домену вказаного легкого ланцюга вибрані з групи, яка складається з:

(a) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:2 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:4, відповідно;

(b) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:2 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:94, відповідно;

(c) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:90 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:4, відповідно;

(d) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:90 і амінокислотної послідовності

SEQ ID NO:94, відповідно;

(e) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:92 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:4, відповідно;

(f) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:92 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:94, відповідно;

(g) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:10 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:12, відповідно;

(h) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:18 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:20, відповідно;

(i) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:26 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:28, відповідно;

(j) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:34 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:36, відповідно;

(k) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:42 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:44, відповідно;

(l) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:50 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:52, відповідно;

(m) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:96 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:52, відповідно;

(n) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:58 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:60, відповідно;

(o) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:66 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:68, відповідно;

(p) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:66 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:100, відповідно;

(q) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:98 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:68, відповідно;

(r) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:98 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:100, відповідно;

(s) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:74 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:76, відповідно; і

(t) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:82 і амінокислотної послідовності

SEQ ID NO:84, відповідно.

5. Моноклональне антитіло за п. 1, в якому амінокислотні послідовності важкого ланцюга та легкого ланцюга вибрані з групи, яка складається з:

(a) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:6 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:8, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(b) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:14 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:16, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(c) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:22 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:24, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(d) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:30 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:32, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(e) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:38 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:40, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(f) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:46 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:48, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(g) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:54 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:56, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(h) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:62 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:64, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(i) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:70 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:72, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність;

(j) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:78 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:80, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях

відсутня сигнальна послідовність; і

(k) амінокислотної послідовності SEQ ID NO:86 і амінокислотної послідовності SEQ ID NO:88, відповідно, причому в обох вказаних амінокислотних послідовностях відсутня сигнальна послідовність.

6. Моноклональне антитіло за п. 5, яке містить:

(a) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:6 без сигнальної послідовності, в якій залишок 78 зрілої послідовності змінений з аланіну на треонін, залишок 88 зрілої послідовності змінений з валіну на аланін і залишок 97 зрілої послідовності змінений з валіну на аланін, і

(b) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:8 без сигнальної послідовності, в якій залишок 4 зрілої послідовності змінений з лейцину на метіонін, а залишок 83 зрілої послідовності змінений з лейцину на валін.

7. Моноклональне антитіло за п. 5, яке містить:

(a) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:46 без сигнальної послідовності, і

(b) амінокислотну послідовність SEQ ID NO:48 без сигнальної послідовності.

8. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло або його антигензв'язувальну ділянку за будь-яким з пп. 1-7 і фармацевтично прийнятний носій.

9. Застосування антитіла або антигензв'язувальної ділянки за будь-яким з пп. 1-7 для виробництва лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини у людини.

10. Застосування антитіла або антигензв'язувальної ділянки за будь-яким з пп. 1-7 для виробництва лікарського засобу для посилення імунної відповіді у людини.

11. Виділена клітинна лінія, яка продукує антитіло або його антигензв'язувальну частину за будь-яким з пп. 1-7 або важкий ланцюг або легкий ланцюг вказаного антитіла або його антигензв'язувальну ділянку.

12. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує важкий ланцюг або його антигензв'язувальну ділянку або легкий ланцюг або його антигензв'язувальну ділянку антитіла за будь-яким з пп. 1-7.

13. Виділена молекула нуклеїнової кислоти за п. 12, яка містить нуклеотидну послідовність, вибрану з групи, що складається з:

(a) нуклеотидної послідовності, що кодує амінокислотну послідовність важкого

ланцюга антитіла або антигензв'язувальної ділянки антитіла, вибраного з групи, яка складається з 3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83M, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28H-D16E/23.28.1L-C92A, 23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K і 24.2.1, або вказану амінокислотну послідовність, яка не містить сигнальну послідовність;

(b) нуклеотидної послідовності, яка кодує амінокислотну послідовність легкого ланцюга або його антигензв'язувальної ділянки антитіла, вибраного з групи, що складається з 3.1.1, 3.1.1H-A78T, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A, 3.1.1L-L4M-L83V, 3.1.1H-A78T-V88A-V97A/3.1.1L-L4M-L83V, 7.1.2, 10.8.3, 15.1.1, 21.4.1, 21.2.1, 22.1.1, 22.1.1H-C109A, 23.5.1, 23.25.1, 23.28.1, 23.28.1L-C92A, 23.28.1H-D16E, 23.28H-D16E/23.28.1L-C92A, 23.28.1L-C92A, 23.29.1, 23.29.1L-R174K і 24.2.1, або вказану амінокислотну послідовність, яка не містить сигнальну послідовність;

(c) нуклеотидної послідовності, яка кодує амінокислотну послідовність важкого ланцюга або його варіабельний домен, вибрані з групи, що складається з SEQ ID NO:2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 92, 96 і 98, або вказані амінокислотні послідовності, які не містять сигнальної послідовності, якщо вона присутня; і

d) нуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг або його варіабельний домен, причому вказана нуклеотидна послідовність вибрана з групи, яка складається з SEQ ID NO:1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 91, 95 і 97, або вказана послідовність не містить сигнальної послідовності, якщо вона присутня;

e) нуклеотидної послідовності, яка кодує амінокислотну послідовність легкого ланцюга або його варіабельний домен, вибрані з групи, що складається з SEQ ID NO:4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 94, 100 і 102, або вказану амінокислотну послідовність, яка не містить сигнальної послідовності, і

f) нуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг або його варіабельний домен, причому вказана нуклеотидна послідовність вибрана з групи, яка складається з SEQ ID NO:3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 93, 99 і 101, або вказана послідовність не містить сигнальної послідовності, якщо вона

присутня.

14. Вектор, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за пп. 12 або 13, де вказаний вектор необов'язково містить послідовність, яка контролює експресію, оперативно зв'язану з молекулою нуклеїнової кислоти.

15. Клітина-хазяїн, яка містить вектор за п. 14 або молекулу нуклеїнової кислоти за п. 13.

16. Спосіб отримання анти-CD40-антитіла або його антигензв'язувальної ділянки, що передбачає культивування клітини-хазяїна за п. 15 або клітинної лінії за п. 11 у відповідних умовах і виділення вказаного антитіла або його антигензв'язувальної ділянки.

17. Застосування антитіла за п. 1 для виробництва лікарського засобу для лікування CD40-негативної пухлини у людини.