



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122479** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)**C07K 16/28** (2006.01)**C12N 15/13** (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

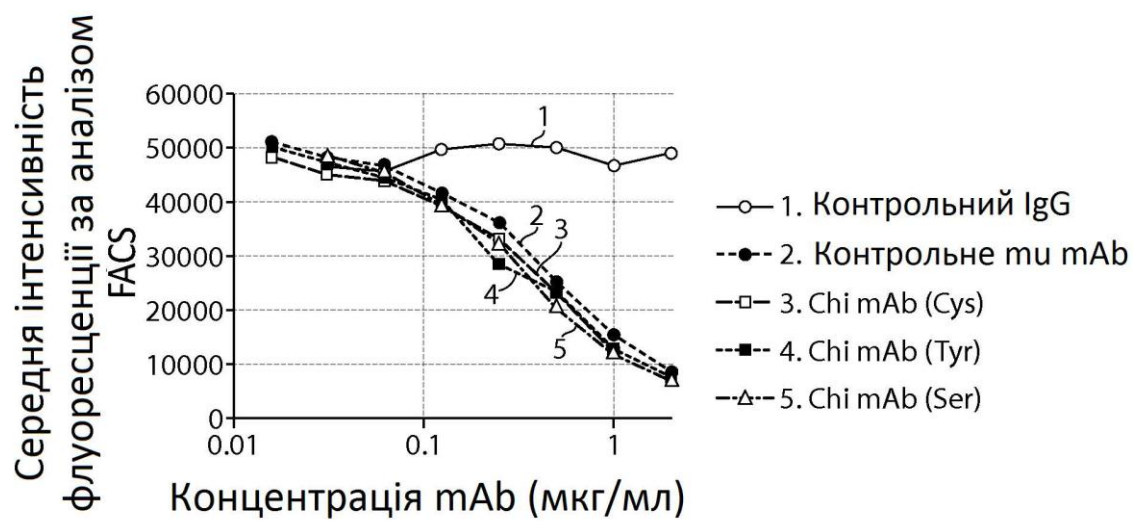
(21) Номер заявки:	а 2016 06726	(72) Винахідник(и):	Фрімен Гордон Джеймс (US), Шарп Арлін Хелен (US), Блаттлер Уолтер А. (US), Матараза Дженніфер Марі (US), Сабатос-Пейтон Кетрін Анне (US), Чан Хвай Вень (US), Фрей Герхард Йоганн (US)
(22) Дата подання заявки:	23.01.2015	(73) Володілець (володільці):	ДАНА-ФАРБЕР КЕНСЕР ІНСТІТУТ, ІНК., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215- 5450, United States of America (US), НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH), ПРЕЗИДЕНТ ЕНД ФЕЛЛОУЗ ОФ ГАРВАРД КОЛЛЕДЖ, 17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	26.11.2020	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	61/931,512, 62/059,676, 62/094,834	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006121168 A1, 16.11.2006 WO 2009144335 A2, 17.09.2009 Hamid O. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. The new England journal of medicine, 2013, Vol. 369 (2), P. 134-144 WO 2009101611 A1, 20.08.2009 WO 2004056875 A1, 08.07.2004 WO 2008083174 A2, 10.08.2008 Kirkwood J.M. et al. Immunotherapy of Cancer in 2012. Cancer Journal for Clinicians, 2012, Vol. 62 (5), P. 309-335 WO 2010036959 A2, 01.04.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	24.01.2014, 03.10.2014, 19.12.2014		
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2017, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	25.11.2020, Бюл.№ 22		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/012754, 23.01.2015		

(54) ВИДІЛЕНА МОЛЕКУЛА АНТИТІЛА, ЯКА ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З ЛЮДСЬКИМ БІЛКОМ ПРОГРАМОВАНОЇ СМЕРТІ-1 (PD-1)**(57) Реферат:**

Винахід стосується виділеної молекули антитіла, що зв'язується з людським білком програмованої смерті-1 (PD-1). Винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить виділену молекулу антитіла, виділеної нуклеїнової кислоти, способу одержання

UA 122479 C2

молекули антитіла або його фрагменту, способу лікування раку, способу стимуляції імунної відповіді, способу виявлення PD-1 у біологічному зразку.



Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка претендує на перевагу попередньої заявки США № 61/931512, поданої 24 січня 2014 року, попередньої заявки США № 62/059676, поданої 3 жовтня 2014 року, та попередньої заявки США № 62/094834, поданої 19 грудня 2014 року, та зміст вищезгаданих заявок

5 включений у даний винахід як посилання у повному обсязі.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

У даній заявці міститься перелік послідовностей, який був представлений у електронному вигляді у форматі ASCII та включений у даний винахід як посилання у повному обсязі. Зазначена копія файлу ASCII, створена 12 січня 2015 року під назвою C2160-7000WO_SL.txt, має розмір 191589 байт.

РІВЕНЬ ВИНАХОДУ

Здатність Т-клітин опосередковувати імунну відповідь на вплив антигену потребує дві різні сигнальні взаємодії (Viglietta, V. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). По-перше, відбувається представлення антигену, який

15 виставлений на поверхні антиген-представляючих клітин (APC), на антиген-специфічні наївні Т-клітини CD4⁺. Таке представлення доставляє сигнал за допомогою Т-клітинного рецептору (TCR), який направляє Т-клітини для ініціації імунної відповіді, специфічної до представленого антигену. По-друге, різні коstimуляторні та інгібуючі сигнали, опосередковані шляхом взаємодії між APC та різними молекулами Т-клітинної поверхні, запускають активацію та проліферацію Т-клітин та, у остаточному підсумку, їх інгібуння.

Імунна система знаходиться під строгим контролем мережі коstimуляторних та коінгібуючих лігандів та рецепторів. Ці молекули подають другий сигнал для активації Т-клітин та забезпечують збалансовану сукупність позитивних та негативних сигналів, щоб максимально збільшити імунну відповідь проти інфекції, обмежуючи при цьому аутоімунітет (Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* 8:279-288). Приклади коstimуляторних сигналів включають зв'язування між лігандами B7.1 (CD80) та B7.2 (CD86) у клітинах APC та між рецепторами CD28 та CTLA-4 Т-лімфоцитів CD4⁺ (Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321). Зв'язування B7.1 або B7.2 з CD28 стимулює

25 активацію Т-клітин, а зв'язування B7.1 або B7.2 до CTLA-4 інгібуює таку активацію (Dong, C. et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1): 39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548). Молекула CD28 конститутивно експресується на поверхні Т-клітин (Gross, J. et al. (1992) *J. Immunol.* 149: 380-388), тоді як експресія CTLA-4 швидко активується після Т-клітинної активації (Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4: 535-543).

Інші ліганди рецептору CD28 включають групу споріднених B7-молекул, що також називається "суперсімейством B7" (Coyle, A. J. et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339). Відомі декілька членів суперсімейства B7, що включають B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), індукований коstimуляторний ліганд (ICOS-L), ліганд програмованої смерті-1 (PD-L1; B7-H1), ліганд програмованої смерті-2 (PD-L2; B7-DC), B7-H3, H4-B7 та B7-H6 (Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7).

Білок програмованої смерті - 1 (PD-1) є інгібуючим членом розширеного CD28/CTLA-4 сімейства Т-клітинних регуляторів (Okazaki et al. (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). Інші члени сімейства CD28 включають CD28, CTLA-4, ICOS та BTLA. Передбачається, що білок PD-1 існує у вигляді мономеру, у якому відсутній непарний залишок цистеїну, що є властивістю інших членів сімейства CD28. Білок PD-1 експресується на активованих В-клітинах, Т-клітинах та моноцитах.

Ген PD-1 кодує трансмембранний білок типу I у 55 кДа (Agata et al. (1996) *Int Immunol.* 8:765-72). Незважаючи на структурну подібність із CTLA-4, у білку PD-1 відсутній мотив MYPPY (SEQ ID NO: 236), що є важливим для зв'язування з B7-1 та B7-2. Ідентифіковані два ліганди для PD-1, а саме PD-L1 (B7-H1) та PD-L2 (B7-DC), які вірогідно пригнічують активацію Т-клітин після зв'язування з PD-1 (Freeman et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1027-34; Carter et al. (2002) *Eur. J. Immunol.* 32:634-43). Обидва ліганди PD-L1 та PD-L2 є гомологами B7, які зв'язуються з PD-1, але не зв'язуються з іншими членами сімейства CD28. PD-L1 у надлишку виявляється при

50 різних злоякісних пухлинах людини (Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:787-9).

Білок PD-1 являє собою імуноінгібуючий білок, який негативно регулює сигнали TCR (Ishida, Y. et al. (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745). Взаємодія між PD-1 та PD-L1 може діяти як імунна контрольна точка, та може викликати, наприклад, зменшення інфільтрації пухлини лімфоцитами, зниження проліферації, опосередкованої Т-клітинним рецептором, та/або вислизання ракових клітин від

60

імунологічного нагляду (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). Зворотний розвиток імуносупресії може бути досягнутий шляхом інгібування локальної взаємодії PD-1 з PD-L1 або PD-L2; цей ефект є адитивним, якщо при цьому також блокується взаємодія PD-1 з PD-L2 (Iwai et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66).

З урахуванням важливості сигнальних шляхів імунної контрольної точки у регуляції імунної відповіді, існує необхідність у розробці нових речовин, які модулюють активність імуніногібуючих білків, таких як PD-1, тим самим викликаючи активацію імунної системи. Такі речовини можуть мати застосування, наприклад, для імунотерапії раку та лікування інших захворювань, таких як хронічні інфекції.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до молекул антитіл (наприклад, до молекул гуманізованих антитіл), які зв'язуються з білками програмованої смерті-1 (PD-1) з високим ступенем афінності та специфічності. У одному варіанті здійснення молекули антитіла проти PD-1 містять нову комбінацію каркасних областей (наприклад, FW1, FW2, FW3 та/або FW4), наприклад, нові комбінації каркасних областей важкого ланцюгу та/або каркасних областей легкого ланцюгу. Також винахід відноситься до молекул нуклеїнових кислот, що кодують згадані молекули антитіла, до експресуючих векторів, клітин-хазяїв та способів одержання молекул антитіла. Також винахід відноситься до імунокон'югатів, молекул мультиспецифічних або біспецифічних антитіл та до фармацевтичних композицій, що містять молекули антитіла. Описані у винаході молекули антитіла проти PD-1 можуть бути використані (у якості єдиного засобу або у комбінації з іншими речовинами або терапевтичними засобами) для лікування, профілактики та/або діагностики захворювань, таких як злоякісні захворювання (наприклад, солідні пухлини та пухлини м'яких тканин), а також інфекційних захворювань (наприклад, хронічні інфекційні хвороби або сепсис). Таким чином, даний винахід відноситься до композицій та способів виявлення PD-1, а також до способів лікування різних захворювань, що включають рак та/або інфекційні хвороби, за допомогою молекул антитіла анти-PD-1.

Відповідно, у одному аспекті даний винахід відноситься до молекули антитіла (наприклад, молекули виділеного або рекомбінантного антитіла), яка має одну або декілька з наступних властивостей:

(I) зв'язується з PD-1, наприклад, з людським PD-1, з високою афінністю, наприклад, з константою афінності, що становить щонайменше приблизно 10^7 M^{-1} , звичайно приблизно 10^8 M^{-1} , та більш типово, приблизно від 10^9 M^{-1} до 10^{10} M^{-1} , або з більш високою афінністю;

(II) по суті не зв'язується з CD28, CTLA-4, ICOS або BTLA;

(III) інгібує або зменшує зв'язування PD-1 з лігандом PD-1, наприклад, з PD-L1 або PD-L2, або з двома зазначеними лігандами;

(IV) специфічно зв'язується з епітопом на PD-1, наприклад, з тим же або аналогічним епітопом, який розпізнається мишачим моноклональним антитілом BAP049 або химерним антитілом BAP049, наприклад, BAP049-chi або BAP049-chi-Y;

(V) проявляє таку ж або аналогічну афінність зв'язування або специфічність, або обидва ці параметри, як і будь-яке з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-G, BAP049-клон-D або BAP049-клон-E;

(VI) проявляє таку ж або аналогічну афінність зв'язування або специфічність, або обидва ці параметри, як і молекула антитіла (наприклад, варіабельна область легкого ланцюгу та варіабельна область важкого ланцюгу), описана у таблиці 1;

(VII) проявляє таку ж або аналогічну афінність зв'язування або специфічність, або обидва ці параметри, як і молекули антитіла (наприклад, варіабельна область важкого ланцюгу та варіабельна область легкого ланцюгу), що має амінокислотну послідовність, яка показана у таблиці 1;

(VIII) показує ту ж або аналогічну афінність зв'язування або специфічності, або обидва ці параметри, як і молекула антитіла (наприклад, варіабельна область важкого ланцюгу та варіабельна область легкого ланцюгу), що кодується нуклеотидною послідовністю, яка показана у таблиці 1;

(IX) інгібує, наприклад, конкурентно інгібує зв'язування другої молекули антитіла з PD-1, при цьому друга молекула антитіла являє собою молекулу антитіла, описану у даному винаході, наприклад, молекулу антитіла, вибрану, наприклад, серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01,

BAR049-hum02, BAR049-hum03, BAR049-hum04, BAR049-hum05, BAR049-hum06, BAR049-hum07, BAR049-hum08, BAR049-hum09, BAR049-hum10, BAR049-hum11, BAR049-hum12, BAR049-hum13, BAR049-hum14, BAR049-hum15, BAR049-hum16, BAR049-клон-А, BAR049-клон-В, BAR049-клон-С, BAR049-клон-Д або BAR049-клон-Е;

5 (Х) зв'язується з другою молекулою антитіла до PD-1 за допомогою того ж епітопу або епітопу, що перекривається, при цьому друга молекула антитіла являє собою молекулу антитіла, описану у даному винаході, наприклад, молекулу антитіла, вибрану, наприклад, серед
10 будь-якого з антитіл BAR049-hum01, BAR049-hum02, BAR049-hum03, BAR049-hum04, BAR049-hum05, BAR049-hum06, BAR049-hum07, BAR049-hum08, BAR049-hum09, BAR049-hum10, BAR049-hum11, BAR049-hum12, BAR049-hum13, BAR049-hum14, BAR049-hum15, BAR049-hum16, BAR049-клон-А, BAR049-клон-В, BAR049-клон-С, BAR049-клон-Д або BAR049-клон-Е;

(ХІ) конкурує за зв'язування та/або зв'язується з другою молекулою антитіла до PD-1 за допомогою того ж епітопу, при цьому друга молекула антитіла являє собою молекулу антитіла, описану у винаході, наприклад, молекулу антитіла, вибрану, наприклад, серед будь-якого з
15 антитіл BAR049-hum01, BAR049-hum02, BAR049-hum03, BAR049-hum04, BAR049-hum05, BAR049-hum06, BAR049-hum07, BAR049-hum08, BAR049-hum09, BAR049-hum10, BAR049-hum11, BAR049-hum12, BAR049-hum13, BAR049-hum14, BAR049-hum15, BAR049-hum16, BAR049-клон-А, BAR049-клон-В, BAR049-клон-С, BAR049-клон-Д або BAR049-клон-Е;

(ХІІ) має одну або декілька біологічних властивостей молекули антитіла, описаної у винаході, наприклад, молекули антитіла, вибраної, наприклад, серед будь-якого з антитіл
20 BAR049-hum01, BAR049-hum02, BAR049-hum03, BAR049-hum04, BAR049-hum05, BAR049-hum06, BAR049-hum07, BAR049-hum08, BAR049-hum09, BAR049-hum10, BAR049-hum11, BAR049-hum12, BAR049-hum13, BAR049-hum14, BAR049-hum15, BAR049-hum16, BAR049-клон-А, BAR049-клон-В, BAR049-клон-С, BAR049-клон-Д або BAR049-клон-Е;

(ХІІІ) має одну або декілька фармакокінетичних властивостей молекули антитіла, описаної у винаході, наприклад, молекули антитіла, вибраної, наприклад, серед будь-якого з антитіл
25 BAR049-hum01, BAR049-hum02, BAR049-hum03, BAR049-hum04, BAR049-hum05, BAR049-hum06, BAR049-hum07, BAR049-hum08, BAR049-hum09, BAR049-hum10, BAR049-hum11, BAR049-hum12, BAR049-hum13, BAR049-hum14, BAR049-hum15, BAR049-hum16, BAR049-клон-А, BAR049-клон-В, BAR049-клон-С, BAR049-клон-Д або BAR049-клон-Е;

(ХІV) інгібує одну або декілька дій PD-1, що приводить, наприклад, до одного або декількох результатів: збільшення інфільтрації пухлини лімфоцитами, збільшення опосередкованої Т-клітинним рецептором проліферації або зменшення вислизання ракових клітин від імунологічного нагляду;

35 (ХV) зв'язується з людським PD-1 та перехресно реагує з PD-1 мавп циномолгус;

(ХVІ) зв'язується з одним або декількома залишками у межах ланцюгу С, петлі СС', ланцюгу С' або у петлі FG з PD-1, або з комбінацією з двох, трьох або всіх з перерахованих з ланцюгу С-, петлі СС', ланцюгу С' або петлі FG з PD-1, наприклад, при цьому зв'язування аналізують за допомогою імуноферментного аналізу ELISA або аналізу Біасоре; або

40 (ХVІІ) має VL область, яка більш значима для зв'язування з PD-1, ніж VH область.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу молекула антитіла зв'язується з PD-1 з високою афінністю, наприклад, з константою дисоціації K_D , яка приблизно така ж, або вище або нижче приблизно щонайменше на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або на 90 %, ніж K_D молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1, наприклад, молекули мишачого
45 або химерного антитіла проти PD-1, описаної у даному винаході. У деяких варіантах здійснення K_D молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 або 0,05 нмоль, що вимірюють, наприклад, за способом Біасоре. У деяких варіантах здійснення K_D молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 0,2 нмоль, наприклад, приблизно 0,135 нмоль. У інших варіантах здійснення K_D
50 молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 10, 5, 3, 2 або 1 нмоль, що вимірюють, наприклад, шляхом зв'язування на клітинах, що експресують PD-1 (наприклад, на клітинах 300.19). У деяких варіантах здійснення K_D молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 5 нмоль, наприклад, приблизно 4,60 нмоль (або приблизно 0,69 мкг/мл).

55 У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 зв'язується з PD-1 з константою дисоціації K_{off} , яка нижче ніж 1×10^{-4} , 5×10^{-5} або $1 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, наприклад, приблизно $1,65 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 зв'язується з PD-1 з константою швидкості асоціації K_{on} , яка вище, ніж 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 або $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$, наприклад, приблизно $1,23 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$.

У деяких варіантах здійснення рівень експресії молекули антитіла перевищує, наприклад, щонайменше, приблизно у 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або у 10 разів рівень експресії молекули мишачого або химерного антитіла, наприклад, молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1, описаної у винаході. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла експресується у клітинах CHO.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 зменшує одну або декілька PD-1-асоційованих дій зі значенням IC_{50} (концентрація при 50 % інгібуванні), яка приблизно дорівнює або нижче, наприклад, щонайменше, приблизно на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 %, ніж значення IC_{50} молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1, наприклад, молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1, описаної у винаході. У деяких варіантах здійснення значення IC_{50} молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 6, 5, 4, 3, 2 або 1 нмоль, яке виміряно, наприклад, шляхом зв'язування на клітинах, які експресують PD-1 (наприклад, на клітинах 300.19). У деяких варіантах здійснення значення IC_{50} молекули мишачого або химерного антитіла проти PD-1 становить менше, ніж приблизно 4 нмоль, наприклад, приблизно 3,40 нмоль (або приблизно 0,51 мкг/мл). У деяких варіантах здійснення зниження PD-1-асоційованої активності являє собою зв'язування PD-L1 та/або PD-L2 з PD-1. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 зв'язується з мононуклеарними клітинами периферичної крові (PBMC), активованими стафілококовим ентеротоксином В (SEB). У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 підвищує експресію інтерлейкіну IL-2 у цільній крові, активованій SEB. Наприклад, антитіло проти PD-1 підвищує експресію IL-2, щонайменше приблизно у 2, 3, 4 або у 5 разів, у порівнянні з експресією IL-2 при використанні контрольного ізо типу (наприклад, IgG4).

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 має покращену стабільність, наприклад, є більш стабільною щонайменше приблизно у 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або у 10 разів в умовах *in vivo* або *in vitro*, ніж молекула мишачого або химерного антитіла проти PD-1, наприклад, молекула мишачого або химерного антитіла проти PD-1, описана у винаході.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою молекулу гуманізованого антитіла та має оцінку ризику на основі аналізу Т-клітинного епітопу, яка становить від 300 до 700, від 400 до 650, від 450 до 600 або оцінку ризику у відповідності з винаходом.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну антигензв'язуючу ділянку, наприклад, варіабельну область, або їх антигензв'язуючий фрагмент, з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1; або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві, три або чотири варіабельні області з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну або дві варіабельні області важкого ланцюгу з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад,

щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну або дві варіабельні області легкого ланцюгу з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає константну область важкого ланцюгу для IgG4, наприклад, людського IgG4. У одному варіанті здійснення людський IgG4 включає заміну у положенні 228, у відповідності з нумерацією за системою EU (наприклад, заміну Ser на Pro). Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає константну область важкого ланцюгу для IgG1, наприклад, людського IgG1. У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 297 у відповідності з нумерацією EU (наприклад, заміну Asn на Ala). У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 265 у відповідності з нумерацією EU, заміну у положенні 329 у відповідності з нумерацією EU, або обидві заміни (наприклад, заміну Asp на Ala у положенні 265 та/або заміну Pro на Ala у положенні 329). У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 234, у відповідності з нумерацією EU, заміну у положенні 235, у відповідності з нумерацією EU або обидві заміни (наприклад, заміну Leu на Ala у положенні 234 та/або заміну Leu на Ala у положенні 235). У одному варіанті здійснення константна область важкого ланцюгу містить амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 3, або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, ідентичну щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) по відношенню до зазначеної послідовності.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає константну область легкого ланцюгу каппа, наприклад, константну область людського легкого каппа-ланцюгу. У одному варіанті здійснення константна область легкого ланцюгу містить амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 3, або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, ідентичну щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) по відношенню до зазначеної послідовності.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає константну область важкого ланцюгу для IgG4, наприклад, людського IgG4, та константну область легкого ланцюгу-каппа, наприклад, константну область людського легкого каппа-ланцюгу, наприклад, константну область важкого та легкого ланцюгу, яка містить амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 3, або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, ідентичну щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) по відношенню до зазначеної послідовності. У одному варіанті здійснення людський IgG4 включає заміну у положенні 228, у відповідності з нумерацією EU (наприклад, заміну Ser на Pro). Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає константну область важкого ланцюгу для IgG1, наприклад, людського IgG1, та константну область легкого ланцюгу-каппа, наприклад, константну область людського легкого каппа-ланцюгу, наприклад, константну область важкого та легкого ланцюгу, яка містить амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 3, або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, ідентичну щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) по відношенню до зазначеної послідовності. У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 297 у відповідності з нумерацією EU (наприклад, заміну Asn на Ala). У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 265 у відповідності з нумерацією EU, заміну у положенні 329 у відповідності з нумерацією EU, або обидві заміни (наприклад, заміну Asp на Ala у положенні 265 та/або заміну Pro на Ala у положенні 329). У одному варіанті здійснення людський IgG1 включає заміну у положенні 234, у відповідності з нумерацією EU, заміну у положенні 235, у відповідності з нумерацією EU, або обидві заміни (наприклад, заміну Leu на Ala у положенні 234 та/або заміну Leu на Ala у положенні 235).

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає варіабельний домен важкого ланцюгу та константну область, варіабельний домен легкого ланцюгу та константну область, або обидва такі варіанти, які містять амінокислотну послідовність з BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці

1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, ідентичну щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або вище) по відношенню до будь-якої із зазначених вище послідовностей. Необов'язково, молекула антитіла проти PD-1 містить лідерну послідовність з важкого ланцюгу, легкого ланцюгу, або з обох ланцюгів, як показано у таблиці 4, або по суті ідентичну послідовність.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні ділянки (CDR, областей, що визначають компліментарність) з варіабельної області важкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-G, BAP049-клон-D або BAP049-клон-E; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три області CDR (або у сукупності усі області CDR) з варіабельної області важкого ланцюгу, які містять амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1. У одному варіанті здійснення одна або декілька областей CDR (або у сукупності усі області CDR) несуть одну, дві, три, чотири, п'ять, шість або більше шести змін, наприклад, амінокислотні заміни або делеції, у порівнянні з амінокислотною послідовністю, представленою у таблиці 1, або кодуємою нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три CDR з варіабельної області легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-G, BAP049-клон-D або BAP049-клон-E; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три CDR (або у сукупності усі області CDR) з варіабельної області легкого ланцюгу, які містять амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1. У одному варіанті здійснення одна або декілька CDR (або у сукупності усі області CDR) несуть одну, дві, три, чотири, п'ять, шість або більше шести змін, наприклад, амінокислотні заміни або делеції, у порівнянні з амінокислотною послідовністю, представленою у таблиці 1, або кодуємою нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає заміну у легкому ланцюзі CDR, наприклад, одну або декілька замін у CDR1, CDR2 та/або CDR3 легкому ланцюзі. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає заміну у CDR3 легкому ланцюзі у положенні 102 з варіабельної області легкого ланцюгу, наприклад, заміну залишків цистеїну на тирозин або залишків цистеїну на серін, у положенні 102 варіабельної області легкого ланцюгу, у відповідності з таблицею 1 (наприклад, SEQ ID NO:16 або 24 для мишачої або химерної, немодифікованої послідовності, або будь-якої з SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78 для модифікованої послідовності).

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість областей CDR (або у сукупності усі області CDR) з варіабельної області важкого та легкого ланцюгу, які містять амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1. У одному варіанті здійснення одна або декілька CDR (або у сукупності усі області CDR) несуть одну, дві, три, чотири, п'ять, шість або більше шести змін, наприклад, амінокислотні заміни або делеції, у порівнянні з амінокислотною послідовністю, представленою у таблиці 1, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, представленою у таблиці 1.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає усі шість CDR з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, з антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл

BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1, або близько споріднені області CDR, наприклад, CDR, які ідентичні або мають щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни). У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 може включати будь-яку CDR, описану у винаході. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає заміну у легкому ланцюзі CDR, наприклад, одну або декілька замін у CDR1, CDR2 та/або CDR3 легкому ланцюзі. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає заміну у легкому ланцюзі CDR3 у положенні 102 з варіабельної області легкого ланцюгу, наприклад, заміну залишків цистеїну на тирозин або цистеїну на серин у положенні 102 варіабельної області легкого ланцюгу у відповідності з таблицею 1 (наприклад, SEQ ID NO: 16 або 24 для мишачої або химерної немодифікованої послідовності, або будь-яку з SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78 для модифікованої послідовності).

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла анти-PD-1 включає щонайменше одну, дві або три області CDR, у відповідності з системою нумерації Kabat et al. (наприклад, щонайменше, одну, дві або три CDR, у відповідності з визначенням за Kabat, як це зазначено у таблиці 1), з варіабельної області важкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей; або послідовність, яка несе щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з однією, двома або трьома областями CDR у відповідності з Kabat et al., що зазначено у таблиці 1.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три CDR у відповідності з нумерацією Kabat et al. (наприклад, щонайменше, одну, дві або три CDR у відповідності з визначенням Kabat, як це зазначено у таблиці 1) з варіабельної області легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей; або послідовність, яка несе щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з однією, двома або трьома областями CDR у відповідності з Kabat et al., що зазначено у таблиці 1.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість областей CDR у відповідності з нумерацією Kabat et al. (наприклад, щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість CDR, у відповідності з визначенням Kabat, як це зазначено у таблиці 1) з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з

перерахованих вище послідовностей; або послідовність, яка несе щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з однією, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або шістьма областями CDR у відповідності з Kabat et al., що зазначено у таблиці 1.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає усі шість CDR у відповідності з нумерацією Kabat et al. (наприклад, усі шість CDR, у відповідності з визначенням Kabat, як це зазначено у таблиці 1) з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей; або послідовність, яка несе щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з усіма шістьма CDR, у відповідності з Kabat et al., як зазначено у таблиці 1. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 може включати будь-яку область CDR, описану у даному винаході.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні петлі у відповідності з визначенням Chothia (наприклад, щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні петлі у відповідності з визначенням Chothia, як це зазначено у таблиці 1), з варіабельної області важкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або, щонайменше, амінокислоти з цих гіперваріабельних петель, які контактують з PD-1; або петлі, які несуть щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції та інсерції, наприклад, консервативні заміни), у порівнянні з однією, двома або трьома гіперваріабельними петлями, у відповідності з визначенням Chothia et al., як зазначено у таблиці 1.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні петлі за Chothia (наприклад, щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні петлі у відповідності з визначенням Chothia, як зазначено у таблиці 1) з варіабельної області легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або кодуєму нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1 або, щонайменше, амінокислоти з цих гіперваріабельних петель, які контактують з PD-1; або петлі, які несуть щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції та інсерції, наприклад, консервативні заміни), у порівнянні з однією, двома або трьома гіперваріабельними петлями, у відповідності з визначенням Chothia et al., як зазначено у таблиці 1.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість гіперваріабельних петель (наприклад, щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість гіперваріабельних петель у відповідності з визначенням Chothia, як це зазначено у таблиці 1) з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису з Таблиці 1, або які кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1 або, щонайменше, амінокислоти з

цих гіперваріабельних петель, які контактують з PD-1; або петлі, які несуть щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції та інсерції, наприклад, консервативні заміни), у порівнянні з однією, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або шістьма гіперваріабельними петлями, у відповідності з визначенням Chothia et al., як зазначено у таблиці 1.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає усі шість гіперваріабельних петель (наприклад, усі шість гіперваріабельних петель у відповідності з визначенням Chothia, як це зазначено у таблиці 1) з антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, або близько споріднені гіперваріабельні петлі, наприклад, ідентичні гіперваріабельні петлі, або що несуть щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни); або петлі, які несуть щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції або інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з усіма шістьма гіперваріабельними петлями у відповідності з визначенням Chothia et al., як зазначено у таблиці 1. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 може включати будь-яку описану у винаході гіперваріабельну петлю.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три гіперваріабельні петлі, які мають ті ж канонічні структури, що і відповідна гіперваріабельна петля антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, наприклад, ті ж самі канонічні структури, як щонайменше петля 1 та/або петля 2 з варіабельних доменів важкого та/або легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу. Опис канонічних структур гіперваріабельних петель див., наприклад, Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798. Ці структури можна визначити шляхом аналізу таблиць, приведених у зазначених посиланнях.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає комбінацію областей CDR або гіперваріабельних петель, визначених за системами Kabat et al. та Chothia et al.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три області CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області важкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia (наприклад, щонайменше одну, дві або три області CDR або гіперваріабельні петлі у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia, як зазначено у таблиці 1); або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або з більш високою ідентичністю) по відношенню до будь-якої з перерахованих вище послідовностей; або що мають щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше ніж дві, три або чотири альтерації (наприклад, заміни, делеції та інсерції, наприклад, консервативні заміни) у порівнянні з однією, двома або трьома областями CDR або гіперваріабельними петлями, у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia, як зазначено у таблиці 1).

Наприклад, молекула антитіла проти PD-1 може включати VH CDR1 за системою Kabat та інш., або гіперваріабельну петлю 1 з VH за системою Chothia та інш., або їх комбінації, наприклад, як показано у таблиці 1. У одному варіанті здійснення комбінація CDR з VH CDR1 за Kabat та Chothia містить амінокислотну послідовність GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 224), або амінокислотну послідовність, по суті ідентичну їй (наприклад, яка несе щонайменше одну амінокислотну альтерацію, але не більше двох, трьох або чотирьох альтерацій (наприклад, заміни, делеції або вставки, наприклад, консервативні заміни)). Молекула антитіла проти PD-1 може додатково включати, наприклад, області VH CDR 2-3 у відповідності з Kabat та інш., та

області VL CDR 1-3 у відповідності з Kabat та інш., наприклад, як показано у таблиці 1. Таким чином, у деяких варіантах здійснення каркасні області визначаються на основі комбінації CDR, визначеної за системою Kabat та інш., та гіперваріабельні петлі визначаються за системою Chothia та інш. Наприклад, молекула антитіла проти PD-1 може включати область VH FR1, визначену на основі гіперваріабельної петлі 1 з VH за системою Chothia та інш., та область VH FR2, визначену на основі VH CDR 1-2 за системою Kabat та інш., наприклад, як показано у таблиці 1. Молекула антитіла проти PD-1 може додатково включати, наприклад, області VH FR 3-4, визначені на основі областей VH CDR 2-3 за системою Kabat та інш., та області VL FR 1-4, визначені на основі VL CDR 1-3 за системою Kabat та інш.

Молекула антитіла проти PD-1 може містити будь-яку комбінацію областей CDR або гіперваріабельних петель у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає щонайменше одну, дві або три області CDR з варіабельної області легкого ланцюгу антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-G, BAP049-клон-D або BAP049-клон-E, у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia (наприклад, щонайменше одну, дві або три області CDR у відповідності з визначеннями за Kabat та Chothia, як зазначено у таблиці 1).

У одному варіанті здійснення, наприклад, у варіанті, який містить варіабельну область, область CDR (наприклад, CDR за Chothia або CDR за Kabat), або іншу послідовність, яка згадується у винаході, наприклад, у таблиці 1, молекула антитіла являє собою молекулу моноспецифічного антитіла, молекулу біспецифічного антитіла або молекулу антитіла, яка містить антигензв'язуючий фрагмент антитіла, наприклад, напівантитіло або антигензв'язуючий фрагмент напівантитіла. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла являє собою молекулу біспецифічного антитіла, яка має першу специфічність зв'язування для PD-1 та другу специфічність зв'язування для TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1 та/або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає:

(а) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33;

(b) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:1; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32;

(c) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5, та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33; або

(d) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:1; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:1 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла являє собою молекулу гуманізованого антитіла. У іншому варіанті здійснення молекула антитіла являє собою молекулу моноспецифічного антитіла. Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла являє собою молекулу біспецифічного антитіла.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає:

(I) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка включає амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та

(II) варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка включає VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає:

(I) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка включає амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та

(II) варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка включає VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:1. У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:4. Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 224.

У одному варіанті здійснення варіабельна каркасна область легкого або важкого ланцюгу (наприклад, область, яка охоплює щонайменше FR1, FR2, FR3 та необов'язково FR4) у молекулі антитіла проти PD-1 може бути вибрана з: (а) варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу, яка містить, щонайменше, 80 %, 85 %, 87 %, 90 %, 92 %, 93 %, 95 %, 97 %, 98 % або переважно 100 % амінокислотних залишків з людської варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу, наприклад, залишок з варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу з людського зрілого антитіла, людської зародкової послідовності або людської консенсусної послідовності; (b) варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу, що включає від 20 % до 80 %, від 40 % до 60 %, від 60 % до 90 % або від 70 % до 95 % амінокислотних залишків з варіабельної каркасної області людського легкого або важкого ланцюгу, наприклад, залишок з варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу з людського зрілого антитіла, людської зародкової послідовності або людської консенсусної послідовності; (c) нелюдської каркасної області (наприклад, каркасної області гризунів); або (d) нелюдської каркасної області, яка була модифікована, наприклад, для видалення антигенних або цитотоксичних детермінант, наприклад, деімунізована або частково гуманізована. У одному варіанті здійснення варіабельна каркасна область легкого або важкого ланцюгу (зокрема, FR1, FR2 та/або FR3) включає послідовність варіабельної каркасної області легкого або важкого ланцюгу, яка ідентична щонайменше на 70, 75, 80, 85, 87, 88, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % або ідентична каркасним областям ділянок VL або VH гену зародкової лінії людини.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить варіабельний домен важкого ланцюгу, що несе щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, десять, п'ятнадцять, двадцять або більше змін, наприклад, амінокислотних замін або делецій, з химерної амінокислотної послідовності BAP049-chi-HC, наприклад, FR-амінокислотної послідовності у всій варіабельній області, наприклад, як показано на фігурах 9A-9B, або SEQ ID NO: 18, 20, 22 або 30. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить варіабельний домен важкого ланцюгу, який має одне або декілька з наступного: E у положенні

1, V у положенні 5, A у положенні 9, V у положенні 11, K у положенні 12, K у положенні 13, E у положенні 16, L у положенні 18, R у положенні 19, I або V у положенні 20, G у положенні 24, I у положенні 37, A або S у положенні 40, T у положенні 41, S у положенні 42, R у положенні 43, M або L у положенні 48, V або F у положенні 68, T у положенні 69, I у положенні 70, S у положенні 71, A або R у положенні 72, K або N у положенні 74, T або K у положенні 76, S або N у положенні 77, L у положенні 79, L у положенні 81, E або Q у положенні 82, M у положенні 83, S або N у положенні 84, R у положенні 87, A у положенні 88, або T у положенні 91 у амінокислотній послідовності BAP049-chi-NC, наприклад, FR-амінокислотної послідовності у всій варіабельній області, наприклад, показано на фігурах 9A-9B, або SEQ ID NO: 18, 20, 22 або 30.

Альтернативно, або у комбінації з описаними у винаході замінами у важкому ланцюзі BAP049-chi-NC, молекула антитіла проти PD-1 містить варіабельний домен легкого ланцюгу, що несе щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, десять, п'ятнадцять, двадцять або більше амінокислотних змін, наприклад, амінокислотних замінів або делецій, з амінокислотної послідовності BAP049-chi-LC, наприклад, амінокислотної послідовності, показаної на фігурах 10A-10B, або SEQ ID NO: 24 або 26. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить варіабельний домен важкого ланцюгу, який має одне або декілька з наступного: E у положенні 1, V у положенні 2, Q у положенні 3, L у положенні 4, T у положенні 7, D або L або A у положенні 9, F або T у положенні 10, Q у положенні 11, S або P у положенні 12, L або A у положенні 13, S у положенні 14, P або L або V у положенні 15, K у положенні 16, Q або D у положенні 17, R у положенні 18, A у положенні 19, S у положенні 20, I або L у положенні 21, T у положенні 22, L у положенні 43, K у положенні 48, A або S у положенні 49, R або Q у положенні 51, Y у положенні 55, I у положенні 64, S або P у положенні 66, S у положенні 69, Y у положенні 73, G у положенні 74, E у положенні 76, F у положенні 79, N у положенні 82, N у положенні 83, L або I у положенні 84, E у положенні 85, S або P у положенні 86, D у положенні 87, A або F, або I у положенні 89, T або Y у положенні 91, F у положенні 93, або Y у положенні 102 у амінокислотній послідовності BAP049-chi-LC, наприклад, амінокислотній послідовності, показаній на фігурах 10A-10B, або SEQ ID NO: 24 або 26.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає одну, дві, три або чотири каркасні області важкого ланцюгу (наприклад, амінокислотну послідовність VHFW, показану у таблиці 2, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, показаною у таблиці 2), або послідовність, по суті ідентичну їй.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає одну, дві, три, або чотири каркасні області легкого ланцюгу (наприклад, амінокислотну послідовність VLFW, показану у таблиці 2, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, показаною у таблиці 2), або послідовність, по суті ідентичну їй.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає одну, дві, три або чотири каркасні області важкого ланцюгу (наприклад, амінокислотну послідовність VHFW, показану у таблиці 2, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, показаною у таблиці 2), або послідовність, по суті ідентичну їй; та одну, дві, три або чотири каркасні області легкого ланцюгу (наприклад, амінокислотну послідовність VLFW, показану у таблиці 2, або кодуєму нуклеотидною послідовністю, показаною у таблиці 2), або послідовність, по суті ідентичну їй.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить каркасну область 1 важкого ланцюгу (VHFW1) з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-C, BAP049-клон-D або BAP049-клон-E (наприклад, SEQ ID NO:147). У деяких варіантах здійснення зазначена молекула антитіла містить каркасну область 1 важкого ланцюгу (VHFW1) з BAP049-hum14 або BAP049-hum15 (наприклад, SEQ ID NO:151).

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить каркасну область 2 важкого ланцюгу (VHFW2) з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum09, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-клон-A, BAP049-клон-B, BAP049-клон-C або BAP049-клон-E (наприклад, SEQ ID NO:153). У деяких варіантах здійснення молекула антитіла містить каркасну область 2 важкого ланцюгу (VHFW2) з BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum08, BAP049-hum10, BAP049-hum14, BAP049-hum15 або BAP049-клон-D (наприклад, SEQ ID NO:157). У деяких варіантах здійснення молекула антитіла містить каркасну область 2 важкого ланцюгу (VHFW2) з BAP049-hum16 (наприклад, SEQ ID NO:160).

7. У інших варіантах здійснення молекула антитіла містить каркасну область важкого ланцюгу, яка несе комбінацію каркасних областей FW1, FW2 та FW3, як показано на фіг. 5 або 7, та каркасну область легкого ланцюгу, яка несе комбінацію каркасних областей FW1, FW2 та FW3, як показано на фіг. 5 або 7.

У одному варіанті здійснення варіабельний домен важкого або легкого ланцюгу, або обох ланцюгів, з молекули антитіла проти PD-1 включає амінокислотну послідовність, яка по суті ідентична амінокислотній послідовності, розкритій у даному винаході, наприклад, ідентична щонайменше на 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % або у більш високому ступені, варіабельній області антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е; або згідно опису у таблиці 1, або послідовність, яка кодується нуклеотидною послідовністю з Таблиці 1; або послідовність, яка відрізняється щонайменше на 1 або 5 залишків, але менше ніж на 40, 30, 20 або 10 залишків, від варіабельної області антитіла відповідно до винаходу.

У одному варіанті здійснення варіабельна область важкого або легкого ланцюгу, або обох ланцюгів, з молекули антитіла проти PD-1 включає амінокислотну послідовність, яка кодується послідовністю нуклеїнових кислот, описаною у винаході, або послідовністю нуклеїнових кислот, яка гібридується з послідовністю нуклеїнових кислот, описаною у винаході (наприклад, послідовністю нуклеїнових кислот, показаною у таблицях 1 та 2), або з її комплементом, наприклад, в умовах низької строгості, середньої строгості або високої строгості, або інших умовах гібридизації, описаних у винаході.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві, три або чотири антиген-зв'язуючі ділянки, наприклад, варіабельні області, які мають амінокислотну послідовність, як зазначено у таблиці 1, або послідовність, по суті ідентичну цій послідовності (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або відмінну від послідовностей, представлених у таблиці 1, не більше ніж на 1, 2, 5, 10 або 15 амінокислотних залишків. У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає VH-домен та/або VL-домен, який кодується нуклеїновою кислотою, яка має нуклеотидну послідовність, представлену у таблиці 1, або послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або відмінну від послідовностей, представлених у таблиці 1, не більше ніж на 3, 6, 15, 30 або 45 нуклеотидів.

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві або три області CDR з варіабельної області важкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1, або послідовність, по суті гомологічну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або яка має одну, дві, три або більше замінів, делецій або інсерцій, наприклад, консервативних замінів). Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві або три області CDR з варіабельної області легкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1, або послідовність, по суті гомологічну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або яка має одну, дві, три або більше замінів, делецій або інсерцій, наприклад, консервативних замінів). Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість областей CDR з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність, представлену у таблиці 1), або послідовність по суті гомологічну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або яка має одну, дві, три або більше замінів, інсерцій або делецій, наприклад, консервативних замінів).

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві або три CDR, та/або гіперваріабельні петлі з варіабельної області важкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, як представлено у таблиці 1, або послідовність, по суті, ідентичну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або

більше, та/або яка має одну, дві, три або більше заміни, інсерцій або делецій, наприклад, консервативних заміні). У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить щонайменше одну, дві або три CDR, та/або гіперваріабельні петлі з варіабельної області легкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність антитіла відповідно до винаходу, наприклад, антитіла, вибраного серед будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, як представлено у таблиці, або послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або яка має одну, дві, три та більше заміни, інсерцій та делецій, наприклад, консервативних заміні). У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить включає усі шість CDR та/або гіперваріабельних петель, описаних у винаході, наприклад, представлених у таблиці 1.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 має варіабельну область, послідовність якої ідентична або відрізняється на 1, 2, 3 або 4 амінокислоти від варіабельної області відповідно до винаходу (наприклад, FR-області, розкритої у винаході).

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою повне антитіло або його фрагмент (наприклад, Fab, F(ab')₂, Fv або одноланцюговий Fv-фрагмент (ScFv)). У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою моноклональне антитіло або антитіло з єдиною специфічністю. Молекула антитіла проти PD-1 може також являти собою гуманізовану, химерну, верблужу, акулячу або створену *in vitro* молекулу антитіла. У одному варіанті здійснення така молекула антитіла проти PD-1 являє собою молекулу гуманізованого антитіла. Важкі та легкі ланцюги молекули антитіла проти PD-1 можуть бути повнорозмірними (наприклад, антитіло може включати щонайменше одну, та переважно два повнорозмірні важкі ланцюги та щонайменше один, та переважно два повнорозмірні легкі ланцюги) або може включати антигензв'язуючий фрагмент (наприклад, Fab, F(ab')₂, Fv, одноланцюговий Fv-фрагмент, одноклононе антитіло, діатіло (dAb), бівалентне антитіло або біспецифічне антитіло або їх фрагмент, їх одноклононий варіант або верблуже антитіло).

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою молекулу біспецифічного або мультиспецифічного антитіла. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла має першу зв'язуючу специфічність для PD-1 та другу зв'язуючу специфічність для TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та TIM-3. У іншому варіанті молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та LAG-3. У іншому варіанті молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5). У іншому варіанті молекула біспецифічна антитіло зв'язується з PD-1 та CEACAM-1. Ще у одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та CEACAM-5. У іншому варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та PD-L1. Ще у одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла зв'язується з PD-1 та PD-L2. Можна отримувати будь-яку комбінацію зазначених вище молекул у молекулі мультиспецифічного антитіла, наприклад, триспецифічного антитіла, яке включає першу зв'язуючу специфічність для PD-1, та другу та третю специфічність зв'язування для однієї або декількох з наступних молекул: TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 використовується у комбінації з біспецифічною молекулою, що містить одне або декілька з наступного: TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2. У одному варіанті здійснення використовується у комбінації молекула біспецифічного антитіла зв'язується з CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5) та LAG-3. У іншому варіанті здійснення використовується у комбінації молекула біспецифічного антитіла зв'язується з CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5) та TIM-3. У іншому варіанті здійснення використовується у комбінації молекула біспецифічного антитіла зв'язується з LAG-3 та TIM-3.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 має константну область важкого ланцюгу (Fc), вибрану, наприклад, з константних областей важкого ланцюгу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD та IgE; зокрема, вибрану, наприклад, з константних областей важкого ланцюгу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, та, більш конкретно, з константної області важкого ланцюгу IgG1 або IgG2 (наприклад, людського IgG1, IgG2 або IgG4). У одному варіанті здійснення константна область важкого ланцюгу належить людському IgG1. У іншому варіанті

здійснення молекула антитіла проти PD-1 має константну область легкого ланцюгу, вибрану, наприклад, з константних областей легкого ланцюгу каппа або лямбда, переважно, з каппа-ланцюгу (наприклад, людського каппа-ланцюгу). У одному варіанті здійснення константна область є зміненою, наприклад, піддається мутації, з метою модифікації властивостей молекули антитіла проти PD-1 (наприклад, для збільшення або зменшення однієї або декількох з наступних властивостей: зв'язування з Fc-рецептором, глікозилювання антитіла, число залишків цистеїну, функція ефektorних клітин або функція комплементу). Наприклад, константна область піддається мутації у положеннях 296 (M на Y), 298 (S на T), 300 (T на E), 477 (H на K) та 478 (N на F) для зміни зв'язування з Fc-рецептором (наприклад, мутантні положення відповідають положенням 132 (M на Y), 134 (S на T), 136 (T на E), 313 (H на K) та 314 (N на F) з SEQ ID NO: 212 або 214; або положенням 135 (M на Y), 137 (S на T), 139 (T на E), 316 (H на K) та 317 (N на F) з SEQ ID NO: 215, 216, 217 або 218). У іншому варіанті здійснення константна область важкого ланцюгу з IgG4, наприклад, людського IgG4, піддається мутації у положенні 228, у відповідності з нумерацією EU (наприклад, S на P), наприклад, як показано у таблиці 3. У деяких варіантах здійснення молекули антитіла проти PD-1 містять людський IgG4 з мутацією у положенні 228, у відповідності з нумерацією EU (наприклад, S на P), наприклад, як показано у таблиці 3, та константну область легкого ланцюгу каппа, наприклад, як показано у таблиці 3. Ще у одному варіанті здійснення константна область важкого ланцюгу з IgG1, наприклад, людського IgG1, піддається мутації у одному або декількох положеннях: у положенні 297 згідно нумерації EU (наприклад, N на A), у положенні 265 згідно нумерації EU (наприклад, D на A), у положенні 329 згідно нумерації EU (наприклад, P на A), у положенні 234 згідно нумерації EU (наприклад, L на A), або у положенні 235 у відповідності з нумерацією EU (наприклад, L на A), наприклад, як показано у таблиці 3. У деяких варіантах здійснення молекули антитіла проти PD-1 містять людський IgG1 з мутацією у одному або декількох із зазначених положень, наприклад, як показано у таблиці 3, та константну область легкого ланцюгу каппа, наприклад, як показано у таблиці 3.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 є виділеною або рекомбінантною.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою молекулу гуманізованого антитіла.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 має оцінку ризику на основі аналізу Т-клітинного епітопу менше 700, 600, 500, 400 або менше.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 являє собою молекулу гуманізованого антитіла та має оцінку ризику на основі аналізу Т-клітинного епітопу від 300 до 700, від 400 до 650, від 450 до 600, або оцінку ризику у відповідності з винаходом.

Винахід також відноситься до молекули нуклеїнової кислоти, яка містить одну або обидві нуклеотидні послідовності, які кодують варіабельні області важкого та легкого ланцюгу, області CDR, гіперваріабельні петлі, каркасні ділянки молекул антитіл проти PD-1, у відповідності з винаходом. У деяких варіантах здійснення нуклеотидна послідовність, яка кодує молекулу антитіла проти PD-1, є молекулою з оптимізованим кодоном. Наприклад, даний винахід відноситься до першої та другої нуклеїнових кислот, які кодують варіабельні області важкого та легкого ланцюгу, відповідно, у молекулі антитіла проти PD-1, вибраного серед одного або декількох антитіл, наприклад, серед будь-якого з BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-Д або BAP049-клон-Е, як зазначено у таблиці 1, або послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям. Наприклад, нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, приведену у таблицях 1 та 2, або послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, яка ідентична щонайменше на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % та більше, або яка відрізняється не більше ніж на 3, 6, 15, 30 або 45 нуклеотидів, показаних у таблицях 1 та 2).

У інших варіантах здійснення ця молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен важкого ланцюгу та/або константну область важкого ланцюгу, які містять амінокислотну послідовність з BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-Клон-Д або BAP049-клон-Е; або, як описано у таблиці 1; або нуклеотидну послідовність з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше) по відношенню до будь-якої із зазначених вище послідовностей.

У інших варіантах здійснення ця молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен легкого ланцюгу та/або константну область легкого ланцюгу, які містять амінокислотну послідовність з BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-D або BAP049-клон-Е; або, як описано у таблиці 1; або

5 нуклеотидну послідовність з Таблиці 1; або послідовність, по суті ідентичну (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше) по відношенню до будь-якої із зазначених вище послідовностей.

Зазначені нуклеотидні послідовності, які кодують варіабельний домен та константні області важкого та легкого ланцюгу антитіла проти PD-1, можуть бути присутніми у вигляді окремої

10 молекули нуклеїнової кислоти, або у цій же молекулі нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах здійснення молекули нуклеїнових кислот містять нуклеотидну послідовність, яка кодує лідерну послідовність, наприклад, лідерну послідовність, приведену у таблиці 4, або послідовність, по суті ідентичну зазначеній послідовності.

У деяких варіантах здійснення ця молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну

15 послідовність, яка кодує щонайменше одну, дві або три області CDR, або гіперваріабельні петлі, з варіабельної області важкого ланцюгу, яка має амінокислотну послідовність, приведену у таблиці 1, або послідовність, по суті гомологічну зазначеній послідовності (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або яка має одну, дві, три або більше заміни, інсерцій або делецій, наприклад, консервативних

20 заміні).

У іншому варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка кодує щонайменше одну, дві або три CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області легкого ланцюгу, яка має амінокислотну послідовність, приведену у

таблиці 1, або послідовність, по суті гомологічну зазначеній послідовності (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або

25 яка має одну, дві, три або більше заміни, делецій або інсерцій, наприклад, консервативних заміні).

Ще у одному варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка кодує щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість CDR, або

30 гіперваріабельні петлі, з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу, які мають амінокислотну послідовність, як зазначено у таблиці 1, або послідовність, по суті гомологічну зазначеним послідовностям (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше та/або яка має одну, дві, три або більше заміни, інсерцій або делецій, наприклад, консервативних заміні).

У одному варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка кодує молекулу антитіла проти PD-1, яка включає заміну у легкому ланцюзі CDR3 у положенні 102 варіабельної області легкого ланцюгу, наприклад, заміну залишку цистеїну на тирозин, або залишку цистеїну на серин, у положенні 102 варіабельної області

35 легкого ланцюгу, у відповідності з таблицею 1 (наприклад, SEQ ID NO: 16 або 24 для мишачої або химерної, немодифікованої послідовності, або будь-яку з SEQ ID NO: 34, 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78 для модифікованої послідовності).

40

У іншому варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти включає одну або декілька каркасних областей важкого ланцюгу (наприклад, будь-яку з VHFW1 (тип а), VHFW1 (тип b), VHFW2 (тип а), VHFW2 (тип b), VHFW2 (тип c), VHFW3 (тип а), VHFW3 (тип b), або VHFW4, або

45 будь-яку їх комбінацію, наприклад, комбінацію каркасних областей, описаних у винаході) для будь-якого з антитіл BAP049-hum01, BAP049-hum02, BAP049-hum03, BAP049-hum04, BAP049-hum05, BAP049-hum06, BAP049-hum07, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10, BAP049-hum11, BAP049-hum12, BAP049-hum13, BAP049-hum14, BAP049-hum15, BAP049-hum16, BAP049-клон-А, BAP049-клон-В, BAP049-клон-С, BAP049-клон-D або BAP049-клон-Е,

50 приведених у таблицях 1 та 2, або послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям. Наприклад, молекула нуклеїнової кислоти може містити нуклеотидну послідовність, представлену у таблицях 1 та 2, або послідовність, по суті ідентичну їй (наприклад, послідовність, яка ідентична їй щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, або відрізняється від послідовностей, представлених у таблицях 1 та 2, не більше ніж на 3, 6,

55 15, 30 або 45 нуклеотидів).

У іншому варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти включає одну або декілька каркасних областей легкого ланцюгу (наприклад, будь-яку з VLFW1 (тип а), VLFW1 (тип b), VLFW1 (тип c), VLFW1 (тип d), VLFW1 (тип e), VLFW2 (тип а), VLFW2 (тип b), VLFW2 (тип c), VLFW3 (тип а), VLFW3 (тип b), VLFW3 (тип c), VLFW3 (тип d), або VLFW4, або будь-яку їх

60 комбінацію, наприклад, комбінацію каркасних областей, описаних у винаході) для будь-якого з

антитіл ВАР049-hum01, ВАР049-hum02, ВАР049-hum03, ВАР049-hum04, ВАР049-hum05, ВАР049-hum06, ВАР049-hum07, ВАР049-hum08, ВАР049-hum09, ВАР049-hum10, ВАР049-hum11, ВАР049-hum12, ВАР049-hum13, ВАР049-hum14, ВАР049-hum15, ВАР049-hum16, ВАР049-клон-А, ВАР049-клон-В, ВАР049-клон-С, ВАР049-клон-Д або ВАР049-клон-Е, як зазначено у таблицях 1 та 2, та послідовність, по суті ідентичну зазначеним послідовностям. Наприклад, молекула нуклеїнової кислоти може містити нуклеотидну послідовність, приведену у таблицях 1 та 2, або послідовність, яка по суті ідентична їй (наприклад, послідовність, ідентичну щонайменше на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % та більше %, або відмінну від послідовностей з Таблиці 1 та таблиці 2 не більше ніж на 3, 6, 15, 30 або 45 нуклеотидів).

У іншому варіанті здійснення молекула нуклеїнової кислоти включає одну або декілька каркасних областей важкого ланцюгу та одну або декілька каркасних областей легкого ланцюгу, описаних у даному винаході. Каркасні області важкого та легкого ланцюгу можуть знаходитися у одному і тому ж векторі або у різних векторах.

У іншому аспекті дана заявка відноситься до клітин-хазяїв та векторів, що несуть нуклеїнові кислоти, описані у даній заявці. Нуклеїнові кислоти можуть знаходитися у одному і тому ж векторі або у різних векторах, що присутні у одній і тій же клітині-хазяїні або у різних клітинах-хазяївах. Клітина-хазяїн може являти собою еукаріотичну клітину, наприклад, клітину ссавця, клітину комахи, дріжджову клітину або прокаріотичну клітину, наприклад, *E.coli*. Наприклад, клітина ссавця може бути культивуємою клітиною або клітинною лінією. Приклади клітин ссавців включають лімфоцитарні клітинні лінії (наприклад, NSO), клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), клітини COS, клітини - ооцити та клітини від трансгенної тварини, наприклад, епітеліальні клітини ссавців.

У одному з аспектів даний винахід відноситься до способу одержання молекули антитіла відповідно до винаходу. Цей спосіб включає наступне: одержання PD-1 - антигену (наприклад, антигену, що містить щонайменше частину епітопу PD-1); одержання молекули антитіла, яке специфічно зв'язується з поліпептидом PD-1; та визначення факту специфічного зв'язування молекули антитіла з поліпептидом PD-1, або оцінку ефективності дії молекули антитіла на модуляцію, наприклад, на інгібування активності PD-1. Зазначений спосіб може додатково включати введення молекули антитіла суб'єкту, наприклад, людині або тварині не людського походження.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до композицій, наприклад, фармацевтичних композицій, які включають фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або стабілізатор, та, щонайменше, одну з молекул антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу. У одному варіанті здійснення композиція, наприклад, фармацевтична композиція, включає комбінацію молекули антитіла, та одну або декілька речовин, наприклад, терапевтичний засіб або молекулу другого антитіла, у відповідності з винаходом. У одному варіанті здійснення молекула антитіла кон'югована з міткою або терапевтичним засобом.

Молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу можуть інгібувати, знижувати або нейтралізувати одну або декілька з дій PD-1, що приводить до блокади або зменшення імунної контрольної точки. У одному варіанті здійснення молекула антитіла викликає один або декілька з наступних ефектів: збільшення інфільтрації пухлини лімфоцитами, збільшення опосередкованої Т-клітинним рецептором проліферації, зменшення вислизання ракових клітин від імунологічного нагляду, відновлення функції ефекторних клітин (наприклад, однієї або декількох з наступних дій: Т-клітинна проліферація, секреція IFN-гамма або цитолітична функція), пригнічення регуляторної функції Т-клітин або дія на активність різних типів клітин, таких як регуляторні Т-клітини, ефекторні Т-клітини та NK-клітини). Таким чином, ці молекули антитіла можуть бути використані для лікування або профілактики хвороб, при яких бажано посилити імунну відповідь у суб'єкта.

Застосування молекул антитіл проти PD-1

Відповідно, у іншому аспекті винахід відноситься до способу модуляції імунної відповіді у суб'єкта. Спосіб включає введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1, описаної у винаході (наприклад, терапевтично ефективною кількості молекули антитіла проти PD-1), у вигляді єдиного препарату, або у комбінації з однією або декількома речовинами або процедурами, таким чином, що відбувається модуляція імунної відповіді у суб'єкта. У одному варіанті здійснення молекула антитіла підсилює, стимулює або підвищує імунну відповідь у суб'єкта. Суб'єктом може бути ссавець, наприклад, примат, переважно вищий примат, наприклад, люди (наприклад, пацієнт, що страждає на захворювання або що має ризик виникнення захворювання, описаного у винаході). У одному варіанті здійснення суб'єкт потребує посилення імунної відповіді.

У одному варіанті здійснення суб'єкт страждає на захворювання або має ризик виникнення захворювання, згаданого у винаході, такого як рак або інфекційне захворювання, згадане у винаході. У деяких варіантах здійснення суб'єкт страждає на імунodefіцит або має ризик виникнення імунodefіциту. Наприклад, суб'єкт проходить або попередньо пройшов

хіміотерапевтичне лікування та/або променеву терапію. Альтернативно або у комбінації, суб'єкт має імунodefіцит або ризик виникнення імунodefіциту у результаті інфекції.

У одному аспекті винахід відноситься до способу лікування раку або пухлини у суб'єкта (наприклад, до одного або декількох з наступних ефектів: зниження, інгібування або уповільнення прогресування). Спосіб включає введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, наприклад, терапевтично ефективної кількості молекули антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з однією або декількома речовинами або процедурами. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з модулятором коstimулюючої молекули (наприклад, з агоністом коstimулюючої молекули) або модулятором інгібуючої молекули (наприклад, з інгібітором інгібітору імунної контрольної точки), наприклад, згідно із даним винаходом.

У деяких варіантах здійснення рак, який лікується молекулою антитіла проти PD-1, включає без обмеження солідні пухлини, гематологічне ракове захворювання (наприклад, лейкоз, лімфому, мієлому, наприклад, множинну мієлому) та метастатичне ураження. У одному варіанті здійснення рак являє собою солідну пухлину. Приклади солідних пухлин включають злоякісні пухлини, наприклад, саркоми та карциноми, наприклад, аденокарциноми різних органів та систем, такі як пухлини, що уражують легені, молочні залози, яєчники, лімфоїдну тканину, шлунково-кишковий тракт (наприклад, товсту кишку), анальні, генітальні та сечостатеві шляхи (наприклад, нирки, уротелій, клітини сечового міхура, передміхурову залозу), глотку, ЦНС (наприклад, головний мозок, нервові або гліальні клітини), пухлини голови та шиї, шкіри (наприклад, меланома) та підшлункової залози, а також аденокарциноми, які включають злоякісні пухлини, такі як рак товстої кишки, рак прямої кишки, нирково-клітинну карциному, рак печінки, недрібноклітинний рак легені, рак тонкої кишки та рак стравоходу. Рак може бути на ранній, проміжній, пізній стадії або являти собою метастатичний рак.

У одному варіанті здійснення рак вибраний з наступного: рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC) (наприклад, NSCLC плоскоклітинного гістологічного типу та/або неплоскоклітинного гістологічного типу або NSCLC аденокарцинома)), меланома (наприклад, прогресуюча меланома), рак нирки (наприклад, нирково-клітинний рак), рак печінки, мієлома (наприклад, множинна мієлома), рак передміхурової залози, рак молочної залози (наприклад, рак молочної залози, при якому відсутні експресія одного, двох або всіх естрогенових рецепторів, прогестеронових рецепторів або HER2/neu, наприклад, потрібний негативний рак молочної залози), колоректальний рак, рак підшлункової залози, рак голови та шиї (наприклад, (HNSCC), анальний рак, гастроентерогагальний рак, рак щитовидної залози, рак шийки матки, лімфопроліферативна хвороба (наприклад, посттрансплантаційна лімфопроліферативна хвороба) або гематологічний рак, Т-клітинна лімфома, В-клітинна лімфома, неходжкінська лімфома або лейкоз (наприклад, мієлолейкоз або лімфолейкоз).

У іншому варіанті здійснення рак вибраний з карциноми (наприклад, прогресуючої або метастатичної карциноми), меланоми або карциноми легені, наприклад, недрібноклітинної карциноми легені.

У одному варіанті здійснення рак являє собою рак легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені або дрібноклітинний рак легені.

У одному варіанті здійснення рак являє собою меланому, наприклад, прогресуючу меланому. У одному варіанті здійснення рак являє собою прогресуючу або неоперабельну меланому, яка не реагує на інші види лікування. У інших варіантах здійснення рак являє собою меланому з мутацією BRAF (наприклад, з мутацією BRAF V600). У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять після лікування антитілом проти CTLA4 (наприклад, іпілімумаб) з інгібітором BRAF (наприклад, вемурафеніб або дабрафеніб) або без такого інгібітору.

У іншому варіанті здійснення рак являє собою гепатокарциному, наприклад, прогресуючу гепатокарциному, що супроводжується вірусною інфекцією, наприклад, хронічним вірусним гепатитом, або без вірусної інфекції.

У іншому варіанті здійснення рак являє собою рак передміхурової залози, наприклад, прогресуючий рак передміхурової залози.

Ще у одному варіанті здійснення рак являє собою мієлому, наприклад, множинну мієлому.

Ще у одному варіанті здійснення рак являє собою рак нирки, наприклад, нирково-клітинний рак (RCC) (наприклад, метастатичний RCC або світлоклітинну нирково-клітинну карциному (CCRCC)).

У одному варіанті здійснення у раковому мікросередовищі існує підвищений рівень експресії PD-L1. Альтернативно, або у комбінації, у раковому мікросередовищі може бути підвищений рівень експресії IFN-гамма та/або CD8.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт має пухлину, або ідентифікований як такий, що має пухлину, у якій виявлена одна або декілька властивостей, таких як високий рівень PD-L1 або підвищена експресія PD-L1, або ця пухлина є проникною для лімфоцитів (TIL)+ (наприклад, у ній є підвищена кількість проникаючих у пухлину лімфоцитів (TIL)), або обидві ці властивості. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має пухлину, або ідентифікований як такий, що має пухлину, у якій виявлений високий рівень PD-L1 або підвищена експресія PD-L1, та яка являє собою TIL+ пухлину. У деяких варіантах здійснення способи, описані у винаході, додатково включають ідентифікацію суб'єкта, оснований на наявності у нього пухлини, у якій виявлена одна або декілька властивостей, таких як високий рівень PD-L1 або підвищена експресія PD-L1, або ця пухлина є TIL+, або обидві ці властивості. У деяких варіантах здійснення способи, описані у винаході, додатково включають ідентифікацію суб'єкта, оснований на наявності у нього пухлини, у якій виявлена одна або декілька властивостей, таких як високий рівень PD-L1 або підвищена експресія PD-L1, або ця пухлина є TIL+. У деяких варіантах здійснення пухлини, які являють собою TIL+ пухлини, є позитивними на наявність CD8 та IFN-гамма. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має, або ідентифікований як такий, що має високий відсоток клітин, які позитивні на наявність одного, двох або більше двох з PD-L1, CD8 та/або IFN-гамма. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має або ідентифікований як такий, що має високий відсоток клітин, які є позитивними на наявність усіх з PD-L1, CD8 та IFN-гамма.

У деяких варіантах здійснення способи, описані у винаході, додатково включають ідентифікацію суб'єкта, оснований на наявності високого відсотку клітин, які позитивні на один, два або більше двох з PD-L1, CD8 та/або IFN-гамма. У деяких варіантах здійснення способи, описані у винаході, додатково включають ідентифікацію суб'єкта, оснований на наявності високого відсотку клітин, які є позитивними для всіх з PD-L1, CD8 та IFN-гамма. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта виявлено, або суб'єкт ідентифікований як такий, що має один, два або більше двох з PD-L1, CD8 та/або IFN-гамма, та одну або декілька патологій, таких як рак легені, наприклад, плоскоклітинний рак легені або аденокарцинома легені, рак голови та шиї, плоскоклітинний рак шейки матки, рак шлунку, рак стравоходу, рак щитовидної залози, меланома та/або рак носоглотки (NPC). У деяких варіантах здійснення способи, описані у винаході, додатково описують ідентифікацію суб'єкта, оснований на наявності у нього одного, двох або більше двох з PD-L1, CD8 та/або IFN-гамма, та однієї або декількох патологій, таких як рак легені, наприклад, плоскоклітинний рак легені або аденокарцинома легені, рак голови та шиї, плоскоклітинний рак шейки матки, рак шлунку, рак щитовидної залози, меланома та/або рак носоглотки.

Способи та композиції, розкриті у винаході, є корисними для лікування метастатичних ушкоджень, обумовлених згаданими вище видами раку.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до способу лікування інфекційного захворювання у суб'єкта, та зазначений спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективною кількістю молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з однією або декількома речовинами або процедурами. У одному варіанті здійснення інфекційне захворювання вибрано з гепатиту (наприклад, інфекційного гепатиту C) або сепсису.

Крім того, даний винахід відноситься до способу посилення у суб'єкта імунної відповіді на антиген, та зазначений спосіб включає введення суб'єктові: (I) антигену, та (II) молекули антитіла проти PD-1, таким чином, що у суб'єкта відбувається посилення імунної відповіді на антиген. Антиген може являти собою, наприклад, пухлинний антиген, вірусний антиген, бактеріальний антиген або антиген з патогену.

Шлях введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1 може бути системним (наприклад, пероральним, парентеральним, підшкірним, внутрішньовенним, ректальним, внутрішньом'язовим, внутрішньоочеревинним, інтраназальним, трансдермальним або інгаляційним або бути у вигляді внутрішньопорожнинного пристрою), місцевим або у вигляді нанесення на слизові оболонки, наприклад, слизові носа, горла та бронхів.

Дози та схеми введення молекули антитіла проти PD-1 можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять шляхом ін'єкції (наприклад, підшкірно або внутрішньовенно) у дозі приблизно від 1 до 30 мг/кг,

наприклад, приблизно від 5 до 25 мг/кг, приблизно від 10 до 20 мг/кг, приблизно від 1 до 5 мг/кг або приблизно 3 мг/кг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від введення один раз на тиждень до одного разу кожні 2, 3 або 4 тижні. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 10 до 20 мг/кг кожні два тижні.

5 Описані у винаході молекули антитіла є кращими для використання у способах, описаних у винаході, хоча можливе використання і інших антитіл проти PD-1 замість або у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу.

Комбінована терапія

10 Способи та композиції, описані у винаході, можуть бути використані у комбінації з іншими речовинами або терапевтичними методиками. У одному варіанті здійснення описані у винаході способи включають введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у комбінації з речовиною або терапевтичною процедурою або методикою, у кількості, ефективній для лікування або профілактики захворювання. Молекулу антитіла проти PD-1-антитіло та речовину, або терапевтичну процедуру або методику можна призначати одночасно
15 або послідовно у будь-якому порядку. Можна застосовувати будь-яку комбінацію та послідовність молекул антитіл проти PD-1 та інших терапевтичних засобів, процедур або методик (наприклад, описаних у винаході). Молекулу антитіла та/або інші терапевтичні засоби, процедури та методику можна застосовувати протягом періоду активності захворювання, або протягом періоду ремісії або зниження активності захворювання. Молекулу антитіла можна
20 вводити перед іншим лікуванням, одночасно з іншим лікуванням, після лікування або під час ремісії захворювання.

У деяких варіантах здійснення способи та композиції, описані у винаході, застосовують у комбінації з однією або декількома методиками, такими як введення молекул інших антитіл, хіміотерапія, інша протипухлинна терапія (наприклад, протипухлинні препарати спрямованої дії,
25 генна терапія, вірусна терапія, РНК-терапія, трансплантація кісткового мозку, нанотерапія або онколітичні лікарські засоби), цитотоксичні речовини, імунні препарати (наприклад, цитокіни або імунні препарати на клітинній основі), хірургічні втручання (наприклад, люмпектомія або мастектомія) або процедури променевої терапії, або комбінацією будь-яких з перерахованих вище методик. Додаткові види лікування можуть бути у вигляді ад'ювантного або
30 неoad'ювантного засобу. У деяких варіантах здійснення додатковий препарат являє собою ферментативний інгібітор (наприклад, ферментативний інгібітор на основі малої молекули) або метастатичний інгібітор. Приклади цитотоксичних речовин, які можуть бути введені у комбінації, включають антимікротрубочкові речовини, інгібітори топоізомерази, антиметаболіти, інгібітори мітозу, алкілюючі речовини, антрацикліни, алкалоїди барвінку, інтеркалюючі речовини,
35 речовини, здатні порушувати шляхи трансдукції сигналу, речовини, що стимулюють апоптоз, інгібітори протеосом, а також опромінення (наприклад, місцеве опромінення або повне опромінення всього тіла (наприклад, гамма-опромінення)). У інших варіантах здійснення додатковим видом лікування є хірургічне втручання або опромінення, або їх комбінація. У інших
40 варіантах здійснення додатковим видом лікування є терапія, націлена на одну або декілька мішеней, таких як шлях PI3K/AKT/mTOR, інгібітор HSP90 або інгібітор тубуліну.

Альтернативно, або у сполученні із зазначеними вище комбінаціями, способи та композиції відповідно до винаходу можуть застосовуватися у комбінації з одним або декількома з наступного: імуномодулятор (наприклад, активатор костимулюючої молекули або інгібітор
45 інгібуючої молекули, наприклад, молекули імунної контрольної точки), вакцина, наприклад, терапевтична протипухлинна вакцина, або інші форми клітинної імунотерапії.

Приведені як приклади необмежуючі комбінації та застосування молекул антитіл проти PD-1 включають наступне.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з модулятором костимулюючої молекули або інгібуючої молекули, наприклад, з коінгібуючим
50 лігандом або рецептором.

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з модулятором, наприклад, агоністом костимулюючої молекули. У одному варіанті здійснення агоніст костимулюючої молекули вибраний з агоністу (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язуючого фрагменту, або здатного до розчинення злиття), такого як OX40, CD2,
55 CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAPFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або ліганду CD83.

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором інгібуючої молекули (або молекули імунної контрольної точки), вибраної з PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3, та/або CEACAM-5),
60 VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGFR-бета. Інгібування інгібуючої молекули може

здійснюватися шляхом інгібування на рівні ДНК, РНК або білку. У варіантах здійснення можна використовувати інгібуючу нуклеїнову кислоту (наприклад, dsРНК (дволанцюгову РНК), siРНК (малу інтерферуючу РНК) або shРНК (коротку шпилькову РНК)) для інгібування експресії інгібуючої молекули. У інших варіантах здійснення інгібітор інгібуючого сигналу являє собою поліпептид, наприклад, розчинний ліганд, або антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який зв'язується з інгібуючою молекулою. У одному варіанті здійснення інгібітор являє собою розчинний ліганд (наприклад, CTLA-4-Ig) або антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з PD-L1, PD-L2 або CTLA-4. Наприклад, молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити у комбінації з антитілом проти CTLA-4, наприклад, із препаратом іпілімумаб, наприклад, для лікування раку (наприклад, раку, вибраного з: меланоми, наприклад, метастатичної меланоми, раку легені, наприклад, недрібноклітинної карциноми легені, або раку передміхурової залози). У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять після лікування антитілом проти CTLA-4 (таким як іпілімумаб) з інгібітором BRAF (таким як вемурафеніб (vemurafenib) або дабрафеніб (dabrafenib) або без зазначеного інгібітору.

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 або його антигензв'язуючим фрагментом.

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти TIM-3 або його антигензв'язуючим фрагментом.

У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 та антитілом проти TIM-3 (або їх антигензв'язуючими фрагментами).

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM (наприклад, інгібітором CEACAM-1 та/або CEACAM-5), наприклад, з молекулою антитіла проти CEACAM. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM-1, наприклад, молекулою антитіла проти CEACAM-1. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM-5, наприклад, з молекулою антитіла проти CEACAM-5.

Комбінація антитіл, згаданих у винаході, може бути введена окремо, наприклад, у вигляді окремих антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, або у з'єднаному вигляді, наприклад, у вигляді молекули біспецифічного або триспецифічного антитіла. У одному варіанті здійснення вводять біспецифічне антитіло, яке включає молекулу антитіла проти PD-1 та антитіло проти TIM-3, проти CEACAM (наприклад, антитіло проти CEACAM-1, CEACAM-3 та/або проти CEACAM-5) або антитіло проти LAG-3 або антигензв'язуючі фрагменти зазначених антитіл. У деяких варіантах здійснення комбінація антитіл, згаданих у винаході, застосовується для лікування раку, наприклад, рака, зазначеного у винаході (наприклад, солідної пухлини або гематологічного злоякісного захворювання).

У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з цитокіном. Цитокін можна вводити у вигляді молекули, злитої з молекулою антитіла проти PD-1, або у окремих композиціях. У одному варіанті здійснення антитіло проти PD-1 вводять у комбінації з одним, двома, трьома або декількома цитокінами, наприклад, у вигляді злитої молекули або у вигляді окремих композицій. У одному варіанті здійснення цитокін являє собою інтерлейкін (IL), вибраний з одного, двох, трьох або декількох інтерлейкінів з IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 або IL-21. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла має першу специфічність зв'язування з першою мішенню (наприклад, для PD-1), другу специфічність зв'язування з другою мішенню (наприклад, для LAG-3 або TIM-3) та, необов'язково, зв'язана з доменом інтерлейкіну (наприклад, IL-12), наприклад, повнорозмірного IL-12 або з його частиною. У деяких варіантах здійснення використовується комбінація молекули антитіла проти PD-1 та цитокіну, описаного у винаході, для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході (наприклад, солідної пухлини).

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом, специфічним проти антигену людських лейкоцитів С (HLA C), таким як антитіло, специфічне до імуноглобулін-подібних рецепторів клітин-кілерів (що також називається у винаході "антитілом проти KIR"). У деяких варіантах здійснення комбінація молекули антитіла проти PD-1 та антитіла проти KIR використовується для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході (наприклад, солідної пухлини, наприклад, прогресуючої солідної пухлини).

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з клітинної імунотерапією (наприклад, з препаратом Провендж (Provenge®), наприклад, Сіпулейсел-Т (Sipuleucel-T)), та, необов'язково, у комбінації з циклофосфамідом. У деяких варіантах здійснення комбінація молекули антитіла проти PD-1, препаратів Провендж® та/або циклофосфамід використовується для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході

(наприклад, раку передміхурової залози, наприклад, прогресуючого раку передміхурової залози).

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з вакциною, наприклад, протипухлинною вакциною (наприклад, з вакциною на основі дендритних клітин проти ниркової карциноми (DC-RCC). У одному варіанті здійснення вакцина зроблена на пептидній основі, на основі ДНК, на основі РНК або на основі антигену, або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення вакцина містить один або декілька пептидів, нуклеїнових кислот (наприклад, ДНК або РНК), антигенів, або їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення комбінація молекули антитіла проти PD-1 та вакцини DC-RCC застосовується для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході (наприклад, раку нирки, наприклад, метастатичної нирково-клітинної карциноми (RCC) або світлоклітинної нирково-клітинної карциноми (CCRCC)).

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з ад'ювантом.

Ще у одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з хіміотерапевтичним та/або імунотерапевтичним засобом. Наприклад, молекулу антитіла проти PD-1 можна застосовувати для лікування мієломи, у якості єдиного засобу або у комбінації з однією або декількома з наступних методик: хіміотерапевтичні або інші протипухлинні засоби (наприклад, аналоги талідоміду, наприклад, леналідомід), антитіла проти TIM-3, пухлинний антиген - імпульсні дендритні клітини, злиття (наприклад, електрозлиття) пухлинних клітин та дендритних клітин, або вакцинація з використанням ідіотипу імуноглобуліну, що продукується злоякісними плазматичними клітинами. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з антитілом проти TIM-3 для лікування мієломи, наприклад, множинної мієломи.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 використовується у комбінації з хіміотерапією для лікування раку легені, наприклад, недрібноклітинного раку легені. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується зі стандартною легеневою хіміотерапією, наприклад, що застосовується при NSCLC, наприклад, терапії дублетами препаратів платини, для лікування раку легені. У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 використовується у комбінації з інгібітором індоламін-пірол-2,3 діоксигенази (IDO), (наприклад, (4E)-4-[(3-хлор-4-фтораніліно)-нітрозометиліден]-1,2,5-оксадіазол-3-амін (також відомий як INCB24360), індоксимод (1-метил-D-триптофан), α -циклогексил-5H-імідазо [5,1-a]ізоіндол-5-етанол (також відомий як NLG919) і т.д.) для застосування у суб'єкта з розповсюдженим або метастатичним раком (наприклад, у хворого метастатичним та рецидивуючим раком NSCL).

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 використовується у комбінації з однією або декількома з наступних методик: імунологічний підхід (наприклад, інтерлейкін-2 або інтерферон- α), речовина направленої дії (наприклад, інгібітор VEGF, такий як моноклональне антитіло до VEGF); інгібітор тирозинкінази VEGF, такий як сунітиніб, сорафеніб, акситиніб та пазопаніб; інгібітор РНК-інтерференції; або інгібітор медіатору, розташованого нижче по ходу сигнального шляху VEGF, наприклад, інгібітор мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), наприклад, еверолімус та темсіролімус. Будь-яка з таких комбінацій може застосовуватися для лікування раку нирок, наприклад, нирково-клітинної карциноми (RCC) (наприклад, світлоклітинної ниркової карциноми (CCRCC)) або метастатичної RCC.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, використовується у комбінації з інгібітором MEK (наприклад, інгібітором MEK, зазначеним у винаході). У деяких варіантах здійснення комбінація антитіла проти PD-1 та інгібітору MEK застосовується для лікування раку (наприклад, раку, зазначеного у винаході). У деяких варіантах здійснення рак, який піддається комбінованому лікуванню, вибраний з меланоми, колоректального раку, недрібноклітинного раку легені, раку яєчника, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, гематологічного злоякісного захворювання або нирково-клітинної карциноми. У деяких варіантах здійснення рак включає мутацію BRAF (наприклад, мутацію BRAF V600E), BRAF дикого типу, KRAS дикого типу або активуючу мутацію KRAS. Рак може бути на ранній, проміжній або пізній стадії.

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 використовують у комбінації з одним, двома або всіма з перерахованого нижче: оксаліплатин, лейковорин або 5-ФУ (наприклад, спільне лікування по програмі FOLFOX). Альтернативно або у комбінації, ця комбінація додатково включає інгібітор VEGF (наприклад, інгібітор VEGF відповідно до винаходу). У деяких варіантах здійснення комбінація антитіла проти PD-1, спільне лікування по програмі FOLFOX та інгібітор VEGF використовують для лікування раку (наприклад, раку,

зазначеного у винаході). У деяких варіантах здійснення рак, який піддається комбінованому лікуванню, вибраний з меланоми, колоректального раку, недрібноклітинного раку легені, раку яєчника, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, гематологічного злоякісного захворювання або нирково-клітинної карциноми. Рак може бути на

5 ранній, середній або пізній стадії.

У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять з інгібітором тирозинкінази (наприклад, з акситинібом) для лікування нирково-клітинної карциноми та інших солідних пухлин.

10 У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять з речовиною, націленою на рецептор 4-1BB (наприклад, з антитілом, яке стимулює передачу сигналу шляхом 4-1BB (CD-137), наприклад, PF-2566). У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором тирозинкінази (наприклад, з акситинібом) та речовиною, націленою на рецептор 4-1BB.

15 Молекула антитіла проти PD-1 може бути пов'язана з речовиною, наприклад, із цитотоксичною речовиною або компонентом (наприклад, з терапевтичним лікарським засобом, сполукою, що випромінює, з молекулами рослинного, грибового або бактеріального походження, або з біологічним білком (наприклад, з білковим токсином) або із часткою (наприклад, з рекомбінантною вірусною часткою, наприклад, за допомогою білку вірусної оболонки). Наприклад, антитіло може бути з'єднане з радіоактивним ізотопом, таким як α -, β -

20 або γ -еміттер, або β - або γ -еміттер.

Можна використовувати будь-яку комбінацію та послідовність молекул антитіл проти PD-1 та інших терапевтичних засобів, процедур або методик (наприклад, описаних у винаході). Молекулу антитіла та/або інші терапевтичні речовини, процедури або методики можна застосовувати у періоді активного захворювання, або у періоді ремісії або у періоді зниження

25 активності захворювання. Молекулу антитіла можна вводити перед іншим видом лікування, паралельно із цим лікуванням, після лікування або у період ремісії захворювання.

Додаткові комбіновані види лікування

Способи та композиції, описані у винаході (наприклад, антитіла проти PD-1- та способи їх застосування) можуть бути використані у комбінації з іншими речовинами або терапевтичними

30 методиками, наприклад, із другим терапевтичним засобом, вибраним з одного або декількох засобів, перерахованих у таблиці 7. У одному варіанті здійснення способи, описані у винаході, включають введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу (необов'язково у комбінації з одним або декількома інгібіторами PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1 та/або CEACAM-5), або CTLA-4)), та додатково включають введення

35 другого терапевтичного засобу, вибраного з одного або декількох засобів, перерахованих у таблиці 7, у кількості, ефективній для лікування або профілактики захворювання, наприклад, згаданого у винаході захворювання, такого як рак. При введенні у комбінації, молекулу антитіла проти PD-1, додаткову речовину (наприклад, другу або третю речовину), або всі зі згаданих речовин можуть бути введені у кількості або у дозі, які є більш високими, більш низькими або

40 такими ж, як кількість або доза кожної речовини, застосовуваної окремо, наприклад, у якості монотерапії. У деяких варіантах здійснення кількість, що вводиться, або доза антитіла проти PD-1, додаткової речовини (наприклад, другої або третьої речовини), або всіх згаданих речовин, є більш низькими (наприклад, щонайменше на 20 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 %), ніж кількість або доза кожної речовини,

45 застосовуваної окремо, наприклад, у якості монотерапії. У інших варіантах здійснення кількість або доза антитіла проти PD-1, додаткової речовини (наприклад, другої або третьої речовини), або всіх згаданих речовин, які викликають бажаний ефект (наприклад, лікування раку), є більш низькими (наприклад, щонайменше на 20 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 % нижче).

50 У інших варіантах здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з одного або декількох веществ, перерахованих у таблиці 7. У одному варіанті здійснення рак вибраний з раку легені ((наприклад, такого виду раку, як недрібноклітинний рак легені (NSCLC) (наприклад, NSCLC плоскоклітинного гістологічного типу та/або неплоскоклітинного гістологічного типу або NSCLC аденокарциноми)), або розкритого у публікації, зазначеній у таблиці 7. У деяких варіантах

55 здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з однієї або декількох наступних речовин: 1) інгібітор протеїнкінази C (PKC); 2) інгібітор білку теплового шоку 90 (HSP90); 3) інгібітор фосфоінозитид 3-кінази (PI3K) та/або мішені рапаміцину (mTOR); 4) інгібітор цитохрому P450 (наприклад, інгібітор CYP17 або інгібітор 17 альфа-гідроксилази/C17-20 ліази); 5) речовина, що хелатує залізо; 6) інгібітор ароматази; 7) інгібітор p53, наприклад, інгібітор взаємодії p53/Mdm2;

60 8) індуктор апоптозу; 9) інгібітор ангиогенезу; 10) інгібітор альдостеронсинтази; 11) інгібітор

рецептору Smoothed (SMO); 12) інгібітор рецептору пролактину (PRLR); 13) інгібітор сигналу Wnt; 14) інгібітор CDK4/6; 15) інгібітор рецептору фактору росту фібробластів 2 (FGFR2)/рецептору фактору росту фібробластів 4 (FGFR4); 16) інгібітор макрофагального колонієстимулюючого фактору (M-CSF); 17) один або декілька з інгібіторів c-KIT, вивільнення гістаміну, Flt3 (наприклад, FLK2/STK1) або PKC; 18) один або декілька з інгібіторів VEGFR-2 (наприклад, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, c-KIT або Raf-кінази C; 19) агоніст соматостатину та/або інгібітор вивільнення гормону росту; 20) інгібітор кінази анапластичної лімфоми (ALK); 21) інгібітор рецептору інсуліно-подібного фактору росту 1 (IGF-1R); 22) інгібітор Р-глікопротеїну 1; 23) інгібітор рецептору фактору росту ендотелію судин (VEGFR); 24) інгібітор кінази BCR-ABL; 25) інгібітор FGFR; 26) інгібітор CYP11B2; 27) інгібітор HDM2, наприклад, інгібітор взаємодії HDM2-p53; 28) інгібітор тирозинкінази; 29) інгібітор c-MET; 30) інгібітор JAK; 31) інгібітор DAC; 32) інгібітор 11 β -гідроксилази; 33) інгібітор IAP; 34) інгібітор кінази PIM; 35) інгібітор Porgupine; 36) інгібітор BRAF, наприклад, BRAF V600E або BRAF дикого типу; 37) інгібітор HER3; 38) інгібітор MEK; або 39) інгібітор ліпідної кінази, наприклад, як описано у винаході та у таблиці 7.

У одному варіанті здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з однієї або декількох наступних сполук: сполука A8, сполука A17, сполука A23, сполука A24, сполука A27, сполука A29, сполука A33 та сполука A13.

У одному варіанті здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з однієї або декількох наступних сполук: сполука A5, сполука A8, сполука A17, сполука A23, сполука A24, сполука A29 та сполука A40.

У одному варіанті здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з однієї або декількох наступних сполук: сполука A9, сполука A16, сполука A17, сполука A21, сполука A22, сполука A25, сполука A28, сполука A48 та сполука 49.

У варіантах здійснення другий терапевтичний засіб вводять у терапевтичній дозі або у дозі нижче терапевтичної. У деяких варіантах здійснення концентрація другого терапевтичного засобу, яка потрібна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, є більш низькою при введенні другого терапевтичного засобу у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, ніж при введенні другого терапевтичного засобу як окремого препарату. У деяких варіантах здійснення концентрація молекули антитіла проти PD-1, яка необхідна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, є більш низькою при введенні молекули антитіла проти PD-1 у комбінації із другим терапевтичним засобом, ніж при введенні молекули антитіла проти PD-1 у якості окремого препарату. У деяких варіантах здійснення, у комбінованій терапії, концентрація другої терапевтичної речовини, яка потрібна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, нижче терапевтичної дози другої лікарської речовини, застосовуваної у вигляді монотерапії, наприклад, нижче на 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % або нижче на 80-90 %. У деяких варіантах здійснення, у комбінованій терапії, концентрація молекули антитіла проти PD-1, яка необхідна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, нижче терапевтичної дози молекули антитіла анти-PD-1, застосовуваної у вигляді монотерапії, наприклад, нижче на 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % або нижче на 80-90 %.

Виявлення

У іншому аспекті даний винахід відноситься до способів виявлення присутності PD-1 у зразку, наприклад, *in vitro* або *in vivo* (наприклад, у біологічному зразку, наприклад, у сироватці, спермі або сечі, або у біоптаті тканини, наприклад, тканини з області гіперпроліферативного або ракового ураження). Розглянутий спосіб може бути використаний для оцінки (наприклад, для контролю над ходом лікування або прогресування, діагностики та/або стадії захворювання, згаданого у винаході, наприклад, гіперпроліферативного або ракового захворювання у суб'єкта). Цей спосіб включає: (I) контактування зразку з молекулою антитіла відповідно до винаходу (і, необов'язково, еталонного, наприклад, контрольного зразку), або введення суб'єктові молекули антитіла відповідно до винаходу, в умовах, які дозволяють здійснюватися взаємодії, та (II) виявлення утворення комплексу між молекулою антитіла та зразком (та необов'язково, з еталонним, наприклад, з контрольним зразком). Утворення комплексу свідчить про присутність PD-1, та може вказати на прийнятність або необхідність лікування, описаного у винаході. Спосіб може охоплювати імуногістохімічні, імуноцитохімічні методики, аналіз у клітинному сортері зі збудженням флуоресценції (FACS), утворення комплексів молекул антитіла та магнітних кульок, аналізу ELISA, ПЛР-технології (наприклад, ПЛР із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР)).

Звичайно молекула антитіла, використовувана у способах діагностики *in vivo* та *in vitro*, піддається прямому або опосередкованому міченню детектуємою речовиною, що сприяє виявленню зв'язаної або незв'язаної зв'язуючої речовини. Підходящі детектуємі речовини включають різні біологічно активні ферменти, простетичні групи, флуоресцентні матеріали,

люмінесцентні матеріали, парамагнітні (наприклад, активні матеріали для ядерного магнітного резонансу) та радіоактивні матеріали.

Додаткові варіанти здійснення відносяться до способу лікування раку, який містить: визначення у суб'єкта або у зразку (наприклад, у зразку від суб'єкта, що містить ракові клітини та, необов'язково, клітини імунної системи, такі як TIL-клітини) наявності одного, двох або всіх з PD-L1, CD8 або IFN- γ , тим самим забезпечуючи показники для одного, двох або всіх PD-L1, CD8 та IFN- γ . Спосіб може додатково включати порівняння значення PD-L1, CD8 та/або IFN- γ з еталонним значенням, наприклад, з контрольним значенням. Якщо показники PD-L1, CD8+ та/або IFN- γ вище, ніж еталонне значення, наприклад, контрольні значення, то суб'єктові вводять терапевтично ефективну кількість антитіла проти PD-1 (наприклад, антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу), необов'язково у комбінації з однією або декількома іншими речовинами, і тим самим здійснюють лікування раку. Рак може являти собою, наприклад, рак, згаданий у винаході, наприклад, рак легені (плоскоклітинний), рак легені (аденокарцинома), рак голови та шиї, рак шийки матки (плоскоклітинний), рак шлунку, рак щитовидної залози, меланома, рак носоглотки або рак молочної залози, наприклад, потрійний негативний (TN) рак молочної залози. У деяких варіантах здійснення рак являє собою ER+ рак молочної залози або рак підшлункової залози.

Даний винахід також відноситься до способу лікування раку, який містить: проведення аналізів у суб'єкта або у зразку (наприклад, у зразку від суб'єкта, що містить ракові клітини) на наявність PD-L1, у такий спосіб визначають значення PD-L1, порівнюють значення PD-L1 з контрольним значенням, та якщо значення PD-L1 перевищує контрольне значення, введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості антитіла проти PD-1 (наприклад, антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу), необов'язково у комбінації з однією або декількома іншими речовинами, та у такий спосіб здійснюють лікування раку. Рак може являти собою, наприклад, рак, згаданий у винаході, наприклад, рак являє собою недрібноклітинний рак легені (NSCLC) - аденокарциному (ACA), NSCLC плоскоклітинну карциному (SCC) або гепатоцелюлярну карциному (HCC).

У іншому аспекті даний винахід відноситься до діагностичних або терапевтичних наборів, які включають молекули антитіла відповідно до винаходу та інструкції щодо застосування.

Усі публікації, заявки на патенти, патенти та інші посилання, згадані у винаході, включені як посилання у всій їх повноті.

Інші ознаки, завдання та переваги даного винаходу будуть очевидні з опису та креслень, а також з формули винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

На фігурі 1 показані амінокислотні послідовності варіабельних областей легкого та важкого ланцюгу мишачого моноклонального антитіла проти PD-1 mAb BAP049. Зазначені зверху та знизу послідовності отримані у двох незалежних аналізах. Підкреслені CDR послідовності легкого та важкого ланцюгу, приведені на основі нумерації за Kabat. Жирним курсивом виділені CDR послідовності легкого та важкого ланцюгу, приведені на основі нумерації за Chothia. Непарний Cys залишок у положенні 102 послідовності легкого ланцюгу показаний у рамці. Послідовності SEQ ID NO: 8, 228, 16 та 229 показані, відповідно, у порядку появи.

На фігурі 2A показані амінокислотні послідовності варіабельних областей легкого та важкого ланцюгу мишачого моноклонального антитіла (Mu mAb) проти PD-1 mAb BAP049, вирівняні із зародковими послідовностями. Зазначені зверху та знизу послідовності являють собою послідовності зародкової лінії (GL) та BAP049 (Mu mAb), відповідно. Підкреслені CDR послідовності легкого та важкого ланцюгу, приведені на основі нумерації за Kabat. Жирним курсивом виділені CDR послідовності легкого та важкого ланцюгу, приведені на основі нумерації за Chothia. У лапках "-" показані ідентичні амінокислотні залишки. Послідовності SEQ ID NO: 230, 8, 231 та 16, представлені, відповідно, у порядку появи.

На фігурі 2B показана послідовність мишачого гену kJ2 та відповідна мутація у мишачому моноклональному антитілі проти PD-1 mAb BAP049. Лапки "-" вказують на ідентичний нуклеотидний залишок. Послідовності, представлені як SEQ ID NO: 233, 232, 234 та 235, показані, відповідно, у порядку появи.

На фігурах 3A-3B показано конкурентне зв'язування між флуоресцентно міченим мишачим моноклональним антитілом проти PD-1 mAb BAP049 (Mu mAb) та трьома химерними версіями BAP049 (Chi mAb). Експеримент проведений двічі, та результати показані на фігурах 3A та 3B відповідно. Три химерні антитіла BAP049 (Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) та Chi mAb (Ser)) мають залишки Cys, Tyr та Ser у положенні 102 варіабельної області легкого ланцюгу, відповідно.

Також Chi mAb (Cys), Chi mAb (Tyr) та Chi mAb (Ser) позначені як BAP049-chi, BAP049-chi-Y та BAP049-chi-S, відповідно.

Фігура 4 являє собою гістограму, що показує результати FACS аналізу зв'язування для шістнадцяти гуманізованих клонів BAP049 (BAP049-hum01-BAP049-hum16). Концентрація антитіл становить 200, 100, 50, 25 та 12,5 нг/мл від крайнього лівого стовбця до крайнього лівого стовбця для кожного тестуємого mAb.

На фігурі 5 зображений структурний аналіз гуманізованих клонів BAP049 (a, b, c, d та e представляють різні типи послідовностей каркасних областей). Також показані значення концентрації mAb у зразках.

На фігурах 6A-6B показана афінність зв'язування та специфічність гуманізованого mAb BAP049, виміряна у аналізі конкурентного зв'язування з використанням мишачих mAb BAP049 у константній концентрації з міткою Alexa 488, серійних розведень тестуємих антитіл та PD-1-експресуючих клітин 300.19. Експеримент проводили двічі, та результати показані на фігурах 6A та 6B відповідно.

На фігурі 7 показано ранжування гуманізованих клонів BAP049 на основі даних аналізів FACS, конкурентного зв'язування та структурного аналізу. Також показані значення концентрації mAb у зразках.

Фігури 8A-8B показують блокування зв'язування ліганду з PD-1 за допомогою вибраних гуманізованих клонів BAP049. Блокування зв'язування PD-L1-Ig та PD-L2-Ig з PD-1 показано на Фігурі 8A. Блокування зв'язування PD-L2-Ig з PD-1 показано на Фігурі 8B. Проаналізовані BAP049-hum01, BAP049-hum05, BAP049-hum08, BAP049-hum09, BAP049-hum10 та BAP049-hum11. Також у аналіз були включені мишачі mAb BAP049 та химерні mAb, що мають Tyr у положенні 102 варіабельної області легкого ланцюгу.

Фігури 9A-9B показують вирівнювання послідовностей варіабельних доменів важкого ланцюгу для шістнадцяти гуманізованих клонів BAP049 та химерних BAP049 (BAP049-chi). На фігурі 9A усі послідовності, (SEQ ID NO: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 та 86 показані, відповідно, у порядку появи). На фігурі 9B показані тільки амінокислотні послідовності, які відрізняються від мишачої послідовності (SEQ ID NO: 22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82 та 86 зазначені, відповідно, у порядку появи).

Фігури 10A-10B показують вирівнювання послідовностей варіабельного домену легкого ланцюгу для шістнадцяти гуманізованих клонів BAP049 та химерних BAP049 (BAP049-chi). На фігурі 10A усі послідовності (SEQ ID NO: 24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 та 54 показані відповідно, у порядку появи). На фігурі 10B показані тільки амінокислотні послідовності, які відрізняються від мишачої послідовності (SEQ ID NO: 24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54 та 54 зазначені, відповідно, у порядку появи).

На фігурі 11 показані ілюстративні види ракових захворювань, при яких є відносно велика частка пацієнтів з потрійною позитивною реакцією на PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фігурі 12 показаний приклад ER+ раку молочної залози та раку підшлункової залози, при яких є відносно низька частка пацієнтів з потрійною позитивною реакцією на PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фігурі 13 показана частка типових хворих на рак молочної залози, у яких виявлена потрійна позитивна реакція на PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фігурі 14 показана частка типових хворих на рак товстої кишки, у яких виявлена потрійна позитивна реакція на PD-L1/CD8/IFN- γ .

На фігурі 15 графічно представлені результати протокової цитометрії поверхневої експресії PD-L1 у клітинах EBC-1 in vitro після введення сполуки A17 або без такого введення. Клітини EBC-1 є раковими клітинами недрібноклітинного раку легені (NSCLC) з ампліфікацією cMET.

На фігурі 16 графічно представлена експресія мРНК PD-L1 у клітинах Hs.746.T у моделі ксенотрансплантату пухлини після введення сполуки A17 або без такого введення. Клітини Hs.746.T являють собою клітини раку шлунку з ампліфікацією c-MET та мутацією c-MET.

На фігурі 17 графічно представлена експресія мРНК PD-L1 у клітинах H3122 in vitro після введення сполуки A23 або без такого введення. Клітини H3122 являють собою клітини недрібноклітинного раку легені (NSCLC) з транслокацією ALK.

На фігурі 18 графічно представлена експресія мРНК PD-L1 у клітинах LOXIMV1 (клітини меланоми з BRAF мутацією) у моделі ксенотрансплантату пухлини після введення сполуки A29 або без такого введення.

На фігурі 19 графічно представлена експресія мРНК PD-L1 у клітинах HEYA8 (клітини рака яєчників з KRAS мутацією) у моделі ксенотрансплантату пухлини після введення сполуки A34 або без такого введення.

На фігурі 20 графічно представлена експресія мРНК PD-L1 у клітинах UKE-1 (мутантні клітини JAK2 V617F мієлопроліферативного новоутворення) у моделі ксенотрансплантату пухлини після введення сполуки A18 або без такого введення.

КОРОТКИЙ ОПИС ТАБЛИЦЬ

У таблиці 1 приведені амінокислотні та нуклеотидні послідовності для молекул мишачих, химерних та гуманізованих антитіл проти PD-1. Ці молекули антитіл включають мишачі моноклональні антитіла mAb BAP049, химерні mAb, BAP049-chi та BAP049-chi-Y та гуманізовані mAb BAP049-hum01-BAP049-hum16 та BAP049-клон-A-BAP049-клон-E. У таблиці 1 приведені амінокислотні та нуклеотидні послідовності областей CDR важкого та легкого ланцюгу, амінокислотні та нуклеотидні послідовності варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу, та амінокислотні та нуклеотидні послідовності важкого та легкого ланцюгів.

У таблиці 2 представлені амінокислотні та нуклеотидні послідовності каркасних областей важкого та легкого ланцюгу для гуманізованих mAb BAP049-hum01-BAP049-hum16 та BAP049-клон-A-BAP049-клон-E.

У таблиці 3 представлені амінокислотні послідовності константних областей важких ланцюгів людського IgG та людського легкого ланцюгу каппа.

У таблиці 4 представлені амінокислотні послідовності лідерних послідовностей важкого та легкого ланцюгу з гуманізованих mAb BAP049-клон-A-BAP049-клон-E.

У таблиці 5 представлені отримана кількість, титри, вміст мономерів та рівні ендотоксинів для вибраних гуманізованих моноклональних антитіл BAP049, експресуємих у клітинах CHO.

У таблиці 6 представлені заряджені ізоформи, детекцію яких проводять за допомогою аналізу ізоелектричного фокусування Novex IEF для вибраних гуманізованих mAb BAP049, що експресуються у клітинах CHO.

У таблиці 7 представлені вибрані терапевтичні засоби, які можуть бути введені у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1 та іншими імунomodуляторами (наприклад, з одним або декількома з наступного: активатор коstimулюючої молекули та/або інгібітор молекули імунної контрольної точки), описані у даному винаході. У таблиці 7 приведені наступне (зліва направо): позначення сполуки - другого терапевтичного засобу, структура цієї сполуки та патентна опублікована заявка (публікація), що розкриває цю сполуку.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Білок програмованої смерті 1 (PD-1) є членом сімейства CD28/CTLA-4 та експресується на активованих CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітинах, Т-регуляторних клітинах (T_{reg}) та В-клітинах. Цей білок негативно регулює сигнальний шлях та функцію ефекторних Т-клітин. PD-1 індукується на Т-клітинах, що проникають у пухлину, що приведе до функціонального виснаження або дисфункції ((Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64).

Білок PD-1 доставляє коінгібуючий сигнал після зв'язування з будь-яким із двох його лігандів, лігандом 1 програмованої смерті (PD-L1) або лігандом 2 програмованої смерті (PD-L2). Білок PD-L1 експресується на Т-клітинах, клітинах - природних кілерів (NK), макрофагах, дендритних клітинах (DC), В-клітинах, епітеліальних клітинах, клітинах ендотелію судин, а також у багатьох типах пухлин. Висока експресія PD-L1 на клітинах мишачих та людських пухлин пов'язана з несприятливими клінічними результатами при різних формах раку ((Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64). PD-L2 експресується на дендритних клітинах, макрофагах та у деяких пухлинах.

Для цілей протипухлинної імунотерапії була проведена попередня доклінічна та клінічна оцінка блокади шляху PD-1. І у доклінічних і у клінічних дослідженнях було показано, що блокада шляху PD-1 відновлює активність ефекторних Т-клітин та викликає надійну протипухлинну реакцію. Наприклад, блокада сигнального шляху PD-1 при їх виснаженні/дисфункції ефекторних функцій Т-клітин відновлює ці функції (наприклад, проліферацію, секрецію IFN-γ або цитолітичну функцію) та інгібує функції T_{reg}-клітин (Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat. Rev. Cancer 12(4):252-64).

Відповідно, даний винахід відноситься, щонайменше, частково, до молекул антитіла (наприклад, до молекул гуманізованого антитіла), які зв'язуються з білками програмованої смерті - 1 (PD-1) з високою афінністю та специфічністю. У одному варіанті здійснення у винаході розкриті гуманізовані антитіла проти PD-1, які показують незвичайно низьку імуногенність. Наприклад, було виявлено, що показник ризику гуманізованих антитіл BAP049 нижче 650, 600, 550 або нижче 500, виходячи з аналізів Т-клітинного епітопу, описаних у винаході. У інших варіантах здійснення було показано, що обрана комбінація каркасних областей, наприклад, показана на фіг. 5 та 7, має різні показники ефективності продукції та зв'язуючі властивості.

Додаткові аспекти даного винаходу включають молекули нуклеїнових кислот, молекули, що кодують антитіла, вектори експресії, клітини-хазяї та способи одержання молекул антитіла. Також винахід відноситься до імунокон'югатів, мультиспецифічних або біспецифічних молекул та фармацевтичних композицій антитіла, що містять молекули. Молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу можуть бути використані для лікування, профілактики та/або діагностики ракових або злоякісних захворювань (таких як солідні пухлини та пухлини м'яких тканин, меланома, наприклад, прогресуюча меланома, гепатоцелюлярна карцинома, рак підшлункової залози, нирково-клітинна карцинома (RCC), наприклад, метастатична RCC або світлоклітинна ПКР, гліоми або гліобластоми, множинна мієлома, рак товстої кишки та рак легені, наприклад, недрібноклітинна карцинома), а також інфекційних захворювань (наприклад, інфекційних хвороб, таких як гепатит, наприклад, гепатит С (наприклад, хронічний вірусний гепатит), сепсис). Таким чином, у винаході розкриті способи виявлення PD-1, а також способи лікування різних захворювань, у тому числі раку та інфекційних захворювань, за допомогою молекул антитіла проти PD-1.

Термін "білок програмованої смерті - 1" або "PD-1" включає ізоформи, PD-1 ссавців, наприклад, людські PD-1, видові гомологи людського PD-1 та його аналоги, що містять щонайменше один загальний епітоп з PD-1. Амінокислотна послідовність PD-1, наприклад, людського PD-1, відома у даній галузі, див., наприклад, публікації Shinohara T et al. (1994) *Genomics* 23(3):704-6; Finger LR, et al. *Gene* (1997) 197(1-2):177-87.

Визначення додаткових термінів наведені нижче та далі у тексті даної заявки.

Використовувані у винаході форми однини відносяться до одного або більше ніж до одного (наприклад, щонайменше одного) граматичного об'єкту з параграфу винаходу.

Використовуваний у винаході сполучник "або" означає "та/або" та використовується взаємозамінно із зазначеними сполучниками, якщо з контексту явно не випливає інше.

"Близько" та "приблизно" звичайно означають прийнятний ступінь похибки для вимірюваної величини з урахуванням характеру або точності вимірювань. Зразковий ступінь помилки знаходиться у межах 20 відсотків (%), звичайно у межах 10 %, та більш типово, у межах 5 % від заданого значення або діапазону значень.

Композиції та способи відповідно до даного винаходу охоплюють поліпептиди та нуклеїнові кислоти, що мають зазначені послідовності, або послідовності, по суті, ідентичні або подібні із зазначеними, наприклад, послідовності, ідентичні щонайменше на 85 %, 90 %, 95 % або з більш високим ступенем ідентичності до зазначеної послідовності. Стосовно амінокислотної послідовності, термін "по суті ідентичний" використовується у винаході для позначення першої амінокислоти, що містить достатнє або мінімальне число амінокислотних залишків, які: I) є ідентичними, або II) являють собою консервативні заміни вирівняних амінокислотних залишків у другій амінокислотній послідовності, таким чином, що перша та друга амінокислотні послідовності можуть мати загальний структурний домен та/або загальну функціональну активність. Наприклад, амінокислотні послідовності, які містять загальний структурний домен, є ідентичними щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або на 99 % стосовно референс-послідовності, наприклад, послідовності, представленої у винаході.

Стосовно нуклеотидної послідовності, поняття "по суті ідентична" використовується у винаході для позначення першої послідовності нуклеїнової кислоти, що містить достатнє або мінімальне число нуклеотидів, які ідентичні вирівняним нуклеотидам у другій послідовності нуклеїнової кислоти, таким чином, що перша та друга нуклеотидні послідовності кодують поліпептид, що має загальну функціональну активність, або кодують загальний структурний домен поліпептиду, або загальну функціональну поліпептидну активність. Наприклад, нуклеотидні послідовності, які ідентичні щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % стосовно референс-послідовності, наприклад, послідовності, представленої у винаході.

Термін "функціональний варіант" відноситься до поліпептидів, які мають амінокислотну послідовність, по суті ідентичну природній послідовності, або кодуються по суті ідентичною послідовністю нуклеотидів, та які здатні мати одну або декілька дій, характерних для природної послідовності.

Підрахунок ступеня гомології або ідентичності послідовностей між послідовностями (ці терміни використовуються у винаході як взаємозамінні) виконуються у такий спосіб.

Для визначення відсотку ідентичності двох амінокислотних послідовностей або двох послідовностей нуклеїнових кислот, послідовності вирівнюють із метою оптимального порівняння (наприклад, можуть бути введені пробіли у одній або у обох, тобто, у першій та другій амінокислотній послідовності або послідовностей нуклеїнових кислот для оптимального

вирівнювання, та негомологічними послідовностями можна знехтувати для цілей порівняння). У кращому варіанті здійснення довжина референс-послідовності, вирівняної для порівняння, становить щонайменше 30 %, переважно щонайменше 40 %, більш переважно щонайменше 50 %, 60 %, та ще більш переважно, щонайменше 70 %, 80 %, 90 %, 100 % від довжини вихідної послідовності. Потім проводять порівняння амінокислотних залишків або нуклеотидів у відповідних положеннях амінокислот або положеннях нуклеотидів. Якщо положення у першій послідовності зайняте тим же амінокислотним залишком або нуклеотидом, що і відповідне положення у другій послідовності, тоді молекули у цьому положенні є ідентичними (згідно з винаходом, "ідентичність" амінокислоти або нуклеїнової кислоти еквівалентна "гомології" амінокислоти або нуклеїнової кислоти).

Відсоток ідентичності між двома послідовностями залежить від числа ідентичних положень, загальних для цих послідовностей, з урахуванням кількості пробілів та довжини кожного пробілу, які необхідно ввести для оптимального вирівнювання двох послідовностей.

Порівняння послідовностей та визначення відсотку ідентичності між двома послідовностями може бути виконане з використанням математичного алгоритму. У кращому варіанті здійснення відсоток ідентичності між двома амінокислотними послідовностями визначається за допомогою алгоритму Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453), який входить у програму GAP у пакеті програмного забезпечення GCG (доступного на порталі <http://www.gcg.com>), з використанням або матриці Blossum 62 або матриці PAM250, та наступних параметрів: штраф за відкриття гепу 16, 14, 12, 10, 8, 6 або 4, та штраф за продовження гепу, що дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6. У іншому кращому варіанті здійснення відсоток ідентичності між двома нуклеотидними послідовностями визначається за допомогою програми GAP у пакеті програмного забезпечення GCG (доступний на <http://www.gcg.com>), з використанням матриці Nwsgapdna.CMP, штрафу за відкриття гепу 40, 50, 60, 70 або 80, та штрафу за продовження гепу 1, 2, 3, 4, 5 або 6. Особливо кращий набір параметрів (та набір, який слід використовувати, якщо не зазначене інше) являє собою матрицю заміни Blossum 62 з наступними параметрами: штраф за пропуск 12, штраф за продовження гепу 4 та штраф за пропуск зсуву рамки 5.

Відсоток ідентичності між двома амінокислотними або нуклеотидними послідовностями може бути визначений за допомогою алгоритму E. Meyers та W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17), який входить у програму ALIGN (версія 2.0), використовуючи таблицю ваг заміни залишків PAM120, штраф за продовження гепу 12 та штраф за пропуск 4.

Послідовності нуклеїнових кислот та білків, описані у винаході, можуть бути використані як "запитувана послідовність", щоб виконати пошук за допомогою загальнодоступних баз даних, наприклад, для ідентифікації інших членів сімейства або споріднених послідовностей. Такі пошуки можуть бути виконані за допомогою програми NBLAST та XBLAST (версія 2.0), згідно з публікацією Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215: 403-10. Нуклеотидні пошуки BLAST можуть бути виконані за допомогою програми NBLAST, коефіцієнт=100, довжина слова=12, для одержання нуклеотидних послідовностей, гомологічних молекулам нуклеїнової кислоти (SEQ ID NO:1) відповідно до винаходу. Пошук білків згідно BLAST може бути виконаний за допомогою програми XBLAST, коефіцієнт=50, довжина слова=3, для одержання амінокислотних послідовностей, гомологічних білковим молекулам відповідно до винаходу. Для одержання вирівнювань, що містять пропуски, для цілей порівняння, можна використовувати програму Gapped BLAST, описану авторами Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402. При використанні програм BLAST та Gapped BLAST можна задіяти параметри за замовчуванням відповідних програм (наприклад, XBLAST і NBLAST). Див. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

Використовуване у даному винаході поняття "гібридизується в умовах низької строгості, середньої строгості, високій строгості або в умовах дуже високої строгості" описує умови гібридизації та промивання. Настанову для проведення реакцій гібридизації можна знайти у виданні Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, яка включена у винахід як посилання. У зазначеному виданні описані водні та неводні способи, та можна використовувати будь-яку з них. Конкретні умови гібридизації, посилання на які згадані у винаході, являють собою наступне: 1) умови гібридизації низького ступеня строгості являють собою 6 (хлорид натрію/цитрат натрію (SSC) приблизно при 45 °C, з наступними двома промиваннями у 0,2 × SSC, 0,1 % SDS, щонайменше при 50 °C (для низького ступеня строгості температуру промивання можна підвищувати до 55 °C); 2) умови гібридизації середнього ступеня строгості являють собою 6 × SSC приблизно при 45 °C, з наступними одним або декількома промиваннями у 0,2 × SSC, 0,1 % SDS при 60 °C; 3) умови гібридизації високої строгості являють собою 6 × SSC приблизно при 45 °C, з наступними одним або декількома промиваннями у 0,2 × SSC, 0,1 % SDS при 65 °C; та, переважно, 4) умови гібридизації дуже високої строгості являють собою 0,5M фосфат натрію, 7 % SDS при 65 °C, з наступними одним

або декількома промиваннями при $0,2 \times \text{SSC}$, 1 % SDS при 65 °C. Кращими умовами є умови дуже високої строгості (4) та умови, які слід використовувати, якщо не зазначене інше.

Слід розуміти, що молекули відповідно до даного винаходу можуть мати додаткові консервативні заміни або заміни замінних амінокислот, які не виявляють істотного впливу на їх функції.

Передбачається, що термін "амінокислота" охоплює всі молекули, як природні, так і синтетичні, які включають одночасно аміно-функціональність та кислотну функціональність, та можуть бути включені у полімер з амінокислот природного походження. Приклади амінокислот включають природні амінокислоти, їх аналоги, похідні та споріднені амінокислоти; амінокислотні аналоги, що мають варіантні бічні ланцюги; та всі стереоізомери будь-якого з перерахованих вище прикладів. Використовуваний у винаході термін "амінокислота" включає і D- і L- оптичні ізомери та пептидоміметики.

"Консервативна амінокислотна заміна" являє собою заміну, у якій амінокислотний залишок замінений на амінокислотний залишок, що має подібний бічний ланцюг. У даній області були визначені сімейства амінокислотних залишків, що мають подібні бічні ланцюги. Ці сімейства включають амінокислоти з основними бічними ланцюгами (наприклад, лізин, аргінін, гістидин), кислотними бічними ланцюгами (наприклад, аспарагінова кислота, глутамінова кислота), незарядженими полярними бічними ланцюгами (наприклад, гліцин, аспарагін, глутамін, серін, треонін, тирозин, цистеїн), неполярними бічними ланцюгами (наприклад, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін, триптофан), бета-розгалуженими бічними ланцюгами (наприклад, треонін, валін, ізолейцин) та ароматичними бічними ланцюгами (наприклад, тирозин, фенілаланін, триптофан, гістидин).

Терміни "поліпептид", "пептид" та "білок" (при єдиному ланцюзі) використовуються у винаході взаємозамінно для позначення амінокислотних полімерів будь-якої довжини. Такий полімер може бути лінійним або розгалуженим, він може містити модифіковані амінокислоти, та він може перериватися не амінокислотами. Ці терміни також охоплюють амінокислотний полімер, який був модифікований, наприклад, шляхом утворення дисульфідного зв'язку, глікозилювання, ліпидування, ацетилювання, фосфорилування або будь-якою іншою маніпуляцією, такою як кон'югація з компонентом для мічення. Поліпептид може бути виділений із природних джерел, може бути отриманий за рекомбінантними способами з еукаріотичного або прокаріотичного хазяїна, або може бути продуктом синтезу.

Терміни "нуклеїнова кислота", "послідовність нуклеїнової кислоти", "нуклеотидна послідовність" або "полінуклеотидна послідовність" та "полінуклеотид" використовуються взаємозамінно. Ці терміни відносяться до полімерної форми нуклеотидів будь-якої довжини, або дезоксирибонуклеотидів або рибонуклеотидів, або їх аналогів. Полінуклеотид може бути одноланцюговим або дволанцюговим, та якщо він є одноланцюговим, може являти собою кодуєчий ланцюг або некуючий ланцюг. Полінуклеотид може містити модифіковані нуклеотиди, такі як метильовані нуклеотиди та нуклеотидні аналоги. Послідовність нуклеотидів може перериватися не нуклеотидними компонентами. Полінуклеотид може бути додатково модифікований після полімеризації, наприклад, шляхом кон'югації з компонентом для мічення. Нуклеїнова кислота може являти собою рекомбінантний полінуклеотид, може походити із кДНК або бути полінуклеотидом геномного, напівсинтетичного або синтетичного походження, який або не зустрічається у природі, або пов'язаний з іншим полінуклеотидом у неприродній конфігурації.

Термін "виділений", використовуваний у винаході, відноситься до матеріалу, який був переміщений з вихідного або нативного середовища (наприклад, із природного середовища, якщо цей матеріал має природне походження). Наприклад, природний полінуклеотид або поліпептид, що присутній у живому організмі тварини, не є виділеним, але той же самий полінуклеотид або поліпептид, відділений за допомогою втручання людини від деяких або всіх спільно існуючих у природній системі матеріалів, є виділеним. Такі полінуклеотиди можуть бути частиною вектору, та/або такі полінуклеотиди або поліпептиди можуть бути частиною композиції, та, проте, бути виділеними у такому векторі або композиції, які не є частиною середовища, у якому вони знаходяться у природі.

Різні аспекти даного винаходу описані більш докладно нижче. Додаткові визначення викладені у тексті опису.

Молекули антитіл

У одному варіанті здійснення молекула антитіла зв'язується з PD-1 ссавця, наприклад, людини. Наприклад, молекула антитіла специфічно зв'язується з епітопом на PD-1, наприклад, з лінійним або конформаційним епітопом (наприклад, епітопом, описаним у винаході).

Використовуване у винаході поняття "молекула антитіла" відноситься до білку, наприклад, до ланцюга імуноглобуліну або його фрагменту, що містить, щонайменше одну послідовність варіабельного домену імуноглобуліну. У поняття "молекула антитіла" включене, наприклад, моноклональне антитіло (у тому числі повнорозмірне антитіло, яке має Fc-область імуноглобуліну). У одному варіанті здійснення молекула антитіла містить повнорозмірне антитіло, або повнорозмірний ланцюг імуноглобуліну. У одному варіанті здійснення молекула антитіла містить антигензв'язуючий фрагмент або функціональний фрагмент повнорозмірного антитіла або повнорозмірного ланцюгу імуноглобуліну.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла являє собою молекулу моноспецифічного антитіла та зв'язується з єдиним епітопом. Наприклад, молекула моноспецифічного антитіла може мати безліч імуноглобулінових послідовностей варіабельних доменів, кожна з яких зв'язується з тим самим епітопом.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла являє собою молекулу мультиспецифічного антитіла, наприклад, вона містить безліч послідовностей варіабельних областей імуноглобуліну, при цьому перша послідовність варіабельного домену імуноглобуліну із цієї множини має специфічність зв'язування у відношенні першого епітопу, та друга послідовність варіабельного домену імуноглобуліну із цієї множини має специфічність зв'язування у відношенні другого епітопу. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи розташовані на тому самому антигені, наприклад, на тому самому білку (або субодиниці мультимерного білку). У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи перекриваються. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи не перекривають один іншого. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи розташовані на різних антигенах, наприклад, на різних білках (або на різних субодиницях мультимерного білку). У одному варіанті здійснення молекула мультиспецифічного антитіла містить третій, четвертий або п'ятий варіабельний домен імуноглобуліну. У одному варіанті здійснення молекула мультиспецифічного антитіла являє собою молекулу біспецифічного антитіла, молекулу триспецифічного антитіла або молекулу тетраспецифічного антитіла.

У одному варіанті здійснення молекула мультиспецифічного антитіла являє собою молекулу біспецифічного антитіла. Біспецифічне антитіло має специфічність у відношенні не більше двох антигенів. Молекула біспецифічного антитіла характеризується наявністю першої послідовності варіабельного домену імуноглобуліну, яка має специфічність зв'язування у відношенні першого епітопу, та другої послідовності варіабельного домену імуноглобуліну, яка має специфічність зв'язування у відношенні другого епітопу. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи розташовані на тому самому антигені, наприклад, на тому самому білку (або субодиниці мультимерного білку). У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи перекриваються. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи не перекривають один іншого. У одному варіанті здійснення перший та другий епітопи розташовані на різних антигенах, наприклад, на різних білках (або різних субодиницях мультимерного білку). У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюгу та послідовність варіабельного домену легкого ланцюгу, які мають специфічність зв'язування у відношенні першого епітопу, та послідовності варіабельного домену важкого ланцюгу та послідовності варіабельного домену легкого ланцюгу, які мають специфічність зв'язування у відношенні другого епітопу. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла містить напівантитіло, що має специфічність зв'язування з першим епітопом, та напівантитіло, що має специфічність зв'язування із другим епітопом. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла містить напівантитіло або його фрагмент, що мають специфічність зв'язування з першим епітопом, та напівантитіло або його фрагмент, що мають специфічність зв'язування із другим епітопом. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла містить ScFv або його фрагмент, що має специфічність зв'язування з першим епітопом, та ScFv або його фрагмент, що має специфічність зв'язування із другим епітопом. У одному варіанті здійснення перший епітоп розташований на PD-1, а другий епітоп розташований на TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1 та/або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2.

У одному варіанті здійснення молекула антитіла містить діатіло та одноланцюгову молекулу, а також антигензв'язуючий фрагмент антитіла (наприклад, Fab, F(ab')₂ та Fv). Наприклад, молекула антитіла може включати послідовність варіабельного домену важкого (H) ланцюгу (скорочено позначеного у винаході як VH) та послідовність варіабельного домену легкого (L) ланцюгу (скорочено позначеного у винаході як VL). У одному варіанті здійснення молекула антитіла містить або складається з важкого ланцюгу та легкого ланцюгу (що називається у винаході напівантитілом). У іншому прикладі, молекула антитіла включає дві послідовності варіабельного домену важкого (H) ланцюгу та дві послідовності варіабельного домену легкого

(L) ланцюгу, утворюючи тим самим дві антигензв'язуючі ділянки, такі як Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, одноланцюгові антитіла (ScFv, наприклад), антитіла з єдиним варіабельним доменом, діатіла (Dab) (бівалентні та біспецифічні) та химерні (наприклад, гуманізовані) антитіла, які можуть бути отримані шляхом модифікації цілих антитіл або синтезовані de novo за допомогою рекомбінантних ДНК-технологій. Ці функціональні фрагменти антитіла зберігають здатність селективно зв'язуватися з їхнім відповідним антигеном або рецептором. Антитіла та фрагменти антитілу можуть відноситися до будь-якого типу антитіл, включаючи без обмеження IgG, IgA, IgM, IgD та IgE, та до будь-якого підтипу антитіл (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4). Препарат з молекул антитіла може бути моноклональним або поліклональним. Молекула антитіла також може являти собою людське, гуманізоване, CDR-трансплантоване або створене in vitro антитіло. Антитіло може мати константну область важкого ланцюгу, обрану, наприклад, з IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Антитіло також може мати легкий ланцюг, обраний, наприклад, з ланцюгів каппа або лямбда. Термін "імуноглобулін" (Ig) використовується взаємозамінно з терміном "антитіло".

Приклади антигензв'язуючих фрагментів молекули антитіла включають: (I) Fab-фрагмент, моновалентний фрагмент, що складається з доменів VL, VH, CL та CH1; (II) F(ab')₂-фрагмент, бівалентний фрагмент, що містить два Fab-фрагменти, зв'язані дисульфідним містком у шарнірній області; (III) Fd фрагмент, що складається з доменів VH та CH1; (IV) Fv фрагмент, що складається з доменів VL та VH одного плеча антитіла; (V) фрагмент діатіла (dAb), який складається з домену VH; (VI) верблюжий або камелізований варіабельний домен; (VII) одноланцюговий Fv (ScFv), див., наприклад, публікації Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; та Huston et al. (1988), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; (VIII) однодоменне антитіло. Зазначені фрагменти антитілу отримані за допомогою загальноприйнятих способів, відомих фахівцям у даній галузі, та ці фрагменти піддають скринінгу на корисність у такий же спосіб, як і інтактні антитіла.

Термін "антитіло" включає інтактні молекули, а також їх функціональні фрагменти. Константні області антитілу можуть бути змінені, наприклад, піддаватися мутації для зміни властивостей антитіла (наприклад, для збільшення або зменшення однієї або декількох наступних властивостей: зв'язування з Fc-рецептором, глікозилювання антитіла, число цистеїнових залишків, функція ефektorних клітин або функція комплементу).

Молекули антитіла також можуть являти собою однодоменні антитіла. Однодоменні антитіла можуть включати антитіла, у яких гіперваріабельні області є частиною однодоменного поліпептиду. Приклади включають без обмеження антитіла з важким ланцюгом, антитіла, що у природі не мають легких ланцюгів, однодоменні антитіла, отримані зі звичайних 4-ланцюгових антитіл, сконструйовані антитіла та однодоменні каркаси, відмінних від каркасів з антитіл. Однодоменні антитіла можуть бути будь-якими антитілами з існуючого рівня техніки, або будь-якими однодоменними антитілами, отриманими у майбутньому. Однодоменні антитіла можуть бути отримані з будь-яких видів, включаючи без обмеження мишу, людину, верблюда, ламу, рибу, акулу, козу, кролика та велику рогату худобу. Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, однодоменне антитіло являє собою однодоменне антитіло, що зустрічається у природі, відоме як антитіло з важким ланцюгом, позбавлене легких ланцюгів. Такі однодоменні антитіла, описані, наприклад, у WO 9404678. Для ясності, такий варіабельний домен, отриманий з важкого ланцюгу антитіла, яке у природі не має легкого ланцюгу, називається у винаході VHH або нанотілом, на відміну від звичайної VH чотириланцюгових імуноглобулінів. Така молекула VHH може бути отримана з антитіл, які виробляються у видів Camelidae, наприклад, у верблюдів, лам, односторбих верблюдів, альпака та гуанако. Інші види, крім Camelidae, можуть виробляти антитіла з важкими ланцюгами, що у природі не мають легкого ланцюгу; такі VHH входять у обсяг даного винаходу.

Області VH та VL підрозділяють на ділянки гіперваріабельності, що називаються "гіперваріабельними областями" (CDR), що чергуються з ділянками, які є більш консервативними та називаються "каркасними областями" (FR або FW).

Довжина каркасної області та областей CDR точно встановлена за допомогою ряду способів (див. Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; та визначення AbM, використовуване у програмному забезпеченні Oxford Molecular для моделювання антитіл AbM. Див. загальну інформацію, наприклад, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. у виданні: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg).

Терміни "область, що визначає комплементарність" та "CDR", використовувані у винаході, відносяться до послідовностей амінокислот у межах варіабельних ділянок антитіла, які надають

антигенну специфічність та афінність зв'язування. Звичайно три області CDR є у кожній варіабельній області важкого ланцюгу (HCDR1, HCDR2, HCDR3), та три області CDR є у кожній варіабельній області легкого ланцюгу (LCDR1, LCDR2, LCDR3).

Точні границі амінокислотної послідовності розглянутої CDR можуть бути визначені з використанням будь-якої з ряду загальновідомих схем, у тому числі за допомогою систем, описаних Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD ("схема нумерації за Kabat"), Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 ("схема нумерації за Chothia"). Згідно з винаходом, визначені за допомогою системи нумерації за Chothia області CDR також іноді називаються "гіперваріабельними петлями".

Наприклад, згідно із системою Kabat, амінокислотні залишки CDR у варіабельній області важкого ланцюгу (VH) мають нумерацію 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) та 95-102 (HCDR3); та амінокислотні залишки CDR у варіабельній області легкого ланцюгу (VL) мають нумерацію 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) та 89-97 (LCDR3). Згідно із системою Chothia, амінокислотні залишки CDR у VH мають нумерацію 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) та 95-102 (HCDR3); та амінокислотні залишки у VL мають нумерацію 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) та 91-96 (LCDR3). При об'єднанні визначень CDR відповідно до нумерації за Kabat та з нумерацією за Chothia одержують наступну схему нумерації: CDR складаються з амінокислотних залишків 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) і 95-102 (HCDR3) у людській VH, та з амінокислотних залишків 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) та 89-97 (LCDR3) у людській VL.

Загалом, якщо спеціально не зазначено, то молекули антитіла проти PD-1 можуть включати будь-яку комбінацію з однієї або декількох областей CDR за Kabat та/або гіперваріабельних петель за Chothia, наприклад, зазначених у таблиці 1. У одному варіанті здійснення використовуються наступні визначення для молекул антитіла проти PD-1, зазначених у таблиці 1: HCDR1 відповідно до об'єднаних визначень CDR та за системою Kabat та за системою Chothia, та області HCCDR 2-3 та LCCDR 1-3 відповідно до визначення CDR за системою Kabat. У відповідності з усіма визначеннями, кожна з VH та VL звичайно включає три області CDR та чотири FR, розташовані від аміно-кінця до карбокси-кінця у наступному порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Використовуване у винаході поняття "послідовність варіабельного домену імуноглобуліну" відноситься до амінокислотної послідовності, яка може утворювати структуру варіабельного домену імуноглобуліну. Наприклад, послідовність може включати всі або частину амінокислотної послідовності природного варіабельного домену. Наприклад, послідовність може не включати або може включати одну, дві або більше N- або C-кінцевих амінокислот, або може включати інші зміни, які сумісні з утворенням структури білку.

Термін "антиген-зв'язуючий сайт" відноситься до частини молекули антитіла, що містить детермінанти, які утворюють поверхню, яка зв'язується з PD-1 поліпептидом або з його епітопом. Відносно білків (або білкових міметиків), антиген-зв'язуючий сайт звичайно включає одну або декілька петель (щонайменше, чотирих амінокислот або амінокислотних міметиків), що утворюють поверхню, яка зв'язується з поліпептидом PD-1. Звичайно антиген-зв'язуючий сайт молекули антитіла включає щонайменше одну або дві області CDR та/або гіперваріабельні петлі, або більш типово, щонайменше, три, чотири, п'ять або шість областей CDR та/або гіперваріабельних петель.

Терміни "конкурувати" або "перехресно конкурувати" використовуються у винаході взаємозамінно для позначення здатності молекули антитіла перешкоджати зв'язуванню молекули антитіла проти PD-1, наприклад, молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, з мішенню, наприклад, з людським PD-1. Перешкода для зв'язування може бути прямою або опосередкованою (наприклад, шляхом алостеричної модуляції молекули антитіла або мішені). Ступінь, з яким молекула антитіла може перешкоджати зв'язуванню іншої молекули антитіла з мішенню, та, отже, можливість вважати це конкуренцією, може бути визначена за допомогою аналізу конкурентного зв'язування, наприклад, аналізу FACS, аналізів ELISA або BIACORE. У деяких варіантах здійснення аналіз конкурентного зв'язування являє собою кількісний аналіз конкуренції. У деяких варіантах здійснення вважається, що перша молекула антитіла проти PD-1 конкурує за зв'язування з мішенню із другою молекулою антитіла проти PD-1, якщо зв'язування першої молекули антитіла з мішенню знижується на 10 % або більше, наприклад, на 20 % або більше, на 30 % або більше, на 40 % або більше, на 50 % або більше, на 55 % або більше, на 60 % або більше, на 65 % або більше, на 70 % або більше, на 75 % або більше, на 80 % або більше, на 85 % або більше, на 90 % або більше, на 95 % або більше, на 98 % або більше, на 99 % або більше, згідно з аналізом конкурентного зв'язування (наприклад, описаним у винаході конкурентним аналізом).

Терміни "моноклональне антитіло" або "композиція моноклонального антитіла" у контексті даного винаходу відносяться до препарату з молекул антитіл єдиної молекулярної композиції. Композиція моноклональних антитіл проявляє єдину специфічність зв'язування та афінність до конкретного епітопу. Моноклональні антитіла можуть бути отримані шляхом гібридомної

технології або за допомогою способів, у яких не застосовується гібридомна технологія (наприклад, рекомбінантними способами).
 "Ефективно людський" білок являє собою білок, який не викликає відповідь, що нейтралізує антитіло, наприклад, відповідь людського анти-мишачого антитіла (НАМА). У ряді випадків використання НАМА може бути проблематичним, наприклад, якщо молекулу антитіла вводять

повторно, наприклад, при лікуванні хронічного або рецидивуючого патологічного стану. Відповідь НАМА може зробити повторне введення антитіл потенційно неефективним через підвищений кліренс антитіл із сироватки (див., наприклад, Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)), а також через потенційні алергійні реакції (див., наприклад, Lobuglio et al., *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)).

Молекула антитіла може бути поліклональним або моноклональним антитілом. У інших варіантах здійснення антитіло може бути отримане за рекомбінантним способом, наприклад, отримане за допомогою фагового дисплея або за комбінаторними способами.

Способи фагового дисплея та комбінаторні способи створення антитіл відомі у даній області (та описані, наприклад, у наступних публікаціях: Ladner et al. патент США № 5223409; Kang et al. Міжнародна опублікована заявка № WO 92/18619; Dower et al. Міжнародна опублікована заявка No. WO 91/17271; Winter et al. Міжнародна опублікована заявка WO 92/20791; Markland et al. Міжнародна опублікована заявка No. WO 92/15679; Breitling et al. Міжнародна опублікована заявка WO 93/01288; Mccafferty et al. Міжнародна опублікована заявка WO 92/01047; Garrard et al. Міжнародна опублікована заявка WO 92/09690; Ladner et al. Міжнародна опублікована заявка WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum. Antibod. Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins et al. (1992) *J. Mol. Biol.* 226:889-896; Clackson et al. (1991) *Nature* 352:624-628; Gram et al. (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) *Nuc. Acid Res.* 19:4133-4137; i Barbas et al. (1991) *PNAS* 88:7978-7982, та зміст усіх із зазначених публікацій включений у винахід як посилання).

У одному варіанті здійснення антитіло являє собою повністю людське антитіло (наприклад, антитіло, отримане у мишах, які були створені за генно-інженерним способом для одержання антитіла з людської послідовності імуноглобуліну), або антитіло, що не є людським, наприклад, антитіло гризунів (мишей або щурів), кози, приматів, (наприклад, мавпи), верблюда. Краще антитіло, що не є людським, являє собою антитіло гризунів (мишаче або щуряче антитіло). Способи одержання антитіл гризунів відомі у даній галузі.

Людські моноклональні антитіла можуть бути отримані з використанням трансгенних мишей, що несуть гени людського імуноглобуліну, на відміну від мишачої системи. Спленоцити таких трансгенних мишей, імунізованих антигеном, що представляють інтерес, використовують для одержання гібридом, які секретують людські mAb з конкретною афінністю до епітопів з людського білку (див., наприклад, Wood et al. Міжнародна заявка WO 91/00906, Kucherlapati et al. Оpubлікована заявка PCT WO 91/10741; Lonberg et al. Міжнародна заявка WO 92/03918; Kay et al. Міжнародна заявка 92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol.* 7:33-40; Tuailon et al. 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur. J. Immunol* 21:1323-1326).

Антитіло може являти собою антитіло, у якому варіабельна область або її частина, наприклад, CDR, створюється не у людському організмі, наприклад, у організмі щура або миші. У обсяг даного винаходу входять химерні, CDR-трансплантовані та гуманізовані антитіла. У обсяг даного винаходу входять антитіла, які отримані не у людському організмі, наприклад, у організмі щура або миші, а потім модифіковані, наприклад, у варіабельній каркасній області або у константній області, з метою зменшити антигенності для людини.

Химерні антитіла можуть бути отримані за способами рекомбінантної ДНК, відомими у даній галузі (див. Robinson et al., Міжнародна опублікована патентна заявка PCT/US86/02269; Akira, et al., заявка на Європейський патент 184187; Taniguchi, M., заявка на Європейський патент 171496; Morrison et al., заявка на Європейський патент 173494; Neuberger et al., Міжнародна заявка WO 86/01533; Cabilly et al. патент США № 4816567; Cabilly et al., заявка на Європейський патент 125023; Better et al. (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu et al. (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu et al., 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al. (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura et al.,

1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; та Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559).

Гуманізоване або CDR-трансплантоване антитіло буде мати щонайменше одну або дві, але звичайно всі три області CDR - реципієнти (з важких та/або легких ланцюгів імуноглобуліну), які замінені на області CDR - донори. У антитілі можна ввести заміни, які являють собою щонайменше частину з нелюдської CDR, або тільки деякі з областей CDR можуть бути замінені нелюдськими CDR. Потрібно тільки замінити деякі області CDR, необхідні для зв'язування гуманізованого антитіла з PD-1. Переважно, щоб донором було антитіло гризунів, наприклад, щуряче або мишаче антитіло, та реципієнтом був би людський каркас або людський консенсусний каркас. Звичайно імуноглобулін, що несе CDR, називається "донором", а імуноглобулін, що несе каркас, називається "акцептором". У одному варіанті здійснення імуноглобулін-донор не є людським (наприклад, отриманий від гризунів). Каркас-акцептор має каркас природного походження (наприклад, людський), або консенсусний каркас, або послідовність, яка ідентична їм приблизно на 85 % або вище, переважно на 90 %, 95 %, 99 % або з більш високим ступенем ідентичності.

Використовуваний у винаході термін "консенсусна послідовність" відноситься до послідовності, утвореної з амінокислот, що найбільш часто зустрічаються (або нуклеотидів) у сімействі споріднених послідовностей (див., наприклад, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). У сімействі білків кожне положення у консенсусній послідовності зайняте амінокислотою, що найбільш часто зустрічається у цьому положенні у цьому сімействі. Якщо дві амінокислоти зустрічаються однаково часто, кожна з них може бути включена у консенсусну послідовність. Термін "консенсусний каркас" відноситься до каркасної області у консенсусній послідовності імуноглобуліну.

Антитіло можна гуманізувати за способами, відомими у даній галузі (див., наприклад, Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, Oi et al., 1986, Biotechniques 4:214, Queen et al., патенти США US 5585089, US 5693761 і US 5693762, та зміст усіх із зазначених публікацій включений у даний винахід як посилання).

Гуманізовані або CDR-трансплантовані антитіла можуть бути отримані шляхом трансплантації CDR або заміни CDR, при цьому можуть бути замінені одна, дві або всі області CDR з ланцюгу імуноглобуліну. Див., наприклад, патент США 5225539; Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeven et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter, патент США 5225539, та зміст усіх із зазначених публікацій включений у даний винахід як посилання. Автором Winter описаний спосіб трансплантації CDR, які можна застосовувати для одержання гуманізованих антитіл відповідно до даного винаходу (патентна заявка Великобританії GB 2188638A, подана 26 березня 1987 р., Winter, патент US 5225539), зміст яких включено у винахід як посилання.

Також у обсяг даного винаходу входять гуманізовані антитіла, у яких були замінені, вилучені або додані специфічні амінокислоти. Критерії добору амінокислот від донора описані у патенті США 5585089, наприклад, у стовпцях 12-16 з патенту США 5585089, наприклад, у стовпцях 12-16 з патенту США 5585089, зміст якого включено у винахід як посилання. Інші способи гуманізації антитіл описані авторами Padlan et al., EP 519596 A1, дата публікації 23 грудня 1992 року.

Молекула антитіла може являти собою одноланцюгове антитіло. Одноланцюгове антитіло (ScFv) може бути створене за генно-інженерним способом (див., наприклад, Colcher, D. et al. (1999) Ann. N. Y. Acad. Sci. 880:263-80; та Reiter, Y. (1996) Clin. Cancer Res. 2:245-52). Одноланцюгове антитіло може піддаватися димеризації або мультимеризації для створення полівалентних антитіл, що мають специфічність у відношенні різних епітопів того самого білку-мішені.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла має константну область важкого ланцюгу, яка обрана, наприклад, з константних областей важкого ланцюгу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD та IgE; зокрема, обрана, наприклад, з константних областей важкого ланцюгу IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4 (наприклад, з людських послідовностей). У іншому варіанті здійснення молекула антитіла має константну область легкого ланцюгу, яка обрана, наприклад, з константних областей легкого каппа-ланцюгу або лямбда-ланцюгу (наприклад, з людських послідовностей). Константна область може бути змінена, наприклад, піддається мутації для модифікації властивостей антитіла (наприклад, для збільшення або зменшення однієї або декількох з наступних властивостей: зв'язування з Fc-рецептором, глікозилювання антитіла, число залишків цистеїну, функція ефektorних клітин та/або функція комплементу). У одному варіанті здійснення антитіло має ефektorну функцію та може фіксувати комплемент. У інших варіантах здійснення антитіло не рекрутує ефektorні клітини або не фіксує комплемент. У

іншому варіанті здійснення у антитіла знижена або відсутня здатність до зв'язування з Fc-рецептором. Наприклад, воно є ізотипом або підтипом, фрагментом або іншим мутантом, який не має здатності до зв'язування з Fc-рецептором, наприклад, у ньому є мутантна область зв'язування з Fc-рецептором або делеція цієї області.

Способи зміни константної області антитіла відомі у даній галузі. Антитіла зі зміненою функцією, наприклад, зі зміненою афінністю до ефекторного ліганду, такого як FcR на клітині, або C1 компонент комплементу, можуть бути отримані шляхом заміни щонайменше одного амінокислотного залишку у константній частині антитіла на інший залишок (див., наприклад, патент EP 388151 A1, патент США 5624821 та патент США № 5648260, зміст яких включено у даний винахід як посилання). Можна описати подібний тип змін, введення яких у мишачий імунoglobulin або у інші види імунoglobulinу буде приводити до зниження або усунення зазначених функцій.

Молекула антитіла може бути дериватизована або приєднана до іншої функціональної молекули (наприклад, до іншого пептиду або білку). Використовуваний у винаході термін "дериватизована" молекула антитіла відноситься до модифікованої молекули. Способи дериватизації включають без обмеження додавання флуоресцентного фрагменту, радіонукліду, токсину, ферменту або афінного ліганду, такого як біотин. Таким чином, передбачається, що молекули антитіла відповідно до винаходу включають дериватизовані та іншим способом модифіковані форми антитіл відповідно до винаходу, у тому числі молекули імунoadгезії. Наприклад, молекула антитіла може бути функціонально зв'язана (шляхом хімічного приєднання, генетичного злиття, нековалентної асоціації або іншим способом) з однією або декількома іншими молекулярними частками, такими як інше антитіло (наприклад, біспецифічне антитіло або діатіло), детектуєма речовина, цитотоксична речовина, фармацевтична речовина та/або білок або пептид, який може опосередковувати асоціацію антитіла або частини антитіла з іншою молекулою (наприклад, з центральною ділянкою стрептавідину або полігістидиновою міткою).

Один тип дериватизованої молекули антитіла одержують шляхом зшивання двох або декількох антитіл (того самого типу або різних типів, наприклад, для створення біспецифічних антитіл). Підходящі речовини, що зшивають, включають гетеробіфункціональні речовини, які мають дві різні реактивні групи, розділені підходящим спейсером (таким як складний ефір maleimido-benzoyl-N-hydroxysuccinimide), або гомобіфункціональні речовини (наприклад, дисукцинімідилсуберат). Такі лінкери доступні від компанії Pierce Chemical, Ill.

Корисні детектуємі речовини, з якими можна дериватизувати (або зробити мічену) молекулу антитіла відповідно до винаходу, включають флуоресцентні сполуки, різні ферменти, простетичні групи, люмінесцентні матеріали, біолюмінесцентні матеріали, атоми металів, що випускають флуоресцентне випромінювання, наприклад, європій (Eu), та інші антаніди та радіоактивні речовини (описані нижче). Ілюстративні флуоресцентні детектуємі речовини включають флуоресцеїн, ізотіоціанат флуоресцеїну, родамін, хлорид-нафталенсульфоніл хлорид, фікоеритрин і таке інше. Антитіло може бути також дериватизоване за допомогою детектуємих ферментів, таких як лужна фосфатаза, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, ацетилхолінестераза, глюкозооксидаза і таке інше. При дериватизації антитіла з детектуємим ферментом його виявлення проводять шляхом додавання додаткових реагентів, які фермент задіює для вироблення продукту реакції, що виявляється. Наприклад, якщо є присутньою детектуєма речовина пероксидаза хрину, додавання перекису водню та діамінобензидину приводить до одержання пофарбованого продукту реакції, який може бути виявлений. Молекула антитіла також може бути дериватизована із простетичною групою (наприклад, стрептавідин/біотин та авідин/біотин). Наприклад, антитіло може бути дериватизоване з використанням біотину, та виявлення проводять за допомогою непрямого вимірювання зв'язування авідину або стрептавідину. Приклади підходящих флуоресцентних матеріалів включають умбеліферон, флуоресцеїн, флуоресцеїн ізотіоціанат, родамін, флуоресцеїн дихлортриазиніламін, дансилхлорид або фікоеритрин; приклад люмінесцентного матеріалу включає люмінол; та приклади біолюмінісцентних матеріалів включають люциферазу, люциферин та екворин.

Мічену молекулу антитіла можна використовувати, наприклад, для наступних діагностичних та/або експериментальних цілей, що включають: (I) виділення заданого антигену за стандартними способами, такими як афінна хроматографія або імунореципітація; (II) виявлення заданого антигену (наприклад, у клітинному лізаті або супернатанті клітин) для оцінки відносного вмісту та характеру експресії білку; (III) контроль рівнів білку у тканинах, як частина методики клінічного аналізу, наприклад, для визначення ефективності даної схеми лікування.

Молекули антитіла можуть бути кон'юговані з іншою молекулярною часткою, звичайно міткою, або з терапевтичним (наприклад, цитотоксичним або цитостатичним) засобом або функціональним фрагментом. У діагностичних або терапевтичних цілях можуть застосовуватися радіоактивні ізотопи. Радіоактивні ізотопи, які можуть бути приєднані до антитіла проти PD-1, включають без обмеження емітери α -, β - або γ -випромінювання. Такі радіоактивні ізотопи включають без обмеження йод (^{131}I або ^{125}I), ітрій (^{90}Y), лютецій (^{177}Lu), актиній (^{225}Ac), празеодим, астатин (^{211}At), реній (^{186}Re), вісмут (^{212}Bi або ^{213}Bi), індій (^{111}In), технецій ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), родій (^{188}Rh), сірку (^{35}S), вуглець (^{14}C), тритій (^3H), хром (^{51}Cr), хлор (^{36}Cl), кобальт (^{57}Co або ^{58}Co), залізо (^{59}Fe), селен (^{75}Se) або галій (^{67}Ga). Застосовувані як терапевтичні засоби радіоактивні ізотопи включають ітрій (^{90}Y), лютецій (^{177}Lu), актиній (^{225}Ac), празеодим, астатин (^{211}At), реній (^{186}Re), вісмут (^{212}Bi або ^{213}Bi) та родій (^{188}Rh). Радіоактивні ізотопи, використовувані як мітки, наприклад, для застосування у діагностиці, включають йод (^{131}I або ^{125}I), індій (^{111}In), технецій ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), фосфор (^{32}P), вуглець (^{14}C) та тритій (^3H), або один або декілька вищеперерахованих терапевтичних ізоотопів.

Даний винахід відноситься до радіомічених молекул антитіл та до способів їх мічення. У одному варіанті здійснення розкритий спосіб мічення молекули антитіла. Спосіб включає контактування молекули антитіла з хелатуючою речовиною, у результаті чого одержують кон'юговане антитіло. До кон'югованого антитіла приєднують радіоактивну мітку з радіоізоотопом, наприклад, ^{111}In , ^{90}Y та ^{177}Lu , та у такий спосіб одержують молекулу міченого антитіла.

Як описано вище, молекула антитіла може бути кон'югована з терапевтичним засобом. Терапевтичні активні радіоізотопи згадані вище. Приклади інших терапевтичних речовин включають таксол, цитохалазин, граміцидин D, бромід етидію, еметин, мітоміцин, етопозид, тенопозид, вінкрисин, вінбластин, колхіцин, доксорубіцин, даунорубіцин, дигідроксиантрациндіон, мітоксантрон, мітраміцин, актиноміцин D, 1-дегідротестостерон, глюкокортикоїди, прокаїн, тетракаїн, лідокаїн, пропранолол, пуроміцин, майтанзиноїди, наприклад, майтанзинол (див. патент США 5208020), CC-1065 (див. патенти США №№ 5475092, 5585499, 5846545) та їх аналоги або гомологи. Терапевтичні засоби включають без обмеження антиметаболіти (наприклад, метотрексат, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, цитарабін, 5-фторурацил, дакарбазин), алкілюючі речовини (наприклад, мехлоретамін, тіотепа, хлорамбуцил, CC-1065, мелфалан, кармустин (BSNU) та ломустин (CCNU), циклофосфамід, бусульфамід, дибромманітол, стрептозотозин, мітоміцин C та цис-дихлордіамін платини (II) (DDP) цисплатин), антрацикліни (наприклад, даунорубіцин (раніше дауноміцин) та доксорубіцин), антибіотики (наприклад, дактиноміцин (раніше актиноміцин), блеоміцин, мітраміцин та антраміцин (AMC)), та антимітотичні речовини (наприклад, вінкрисин, вінбластин, таксол та майтанзиноїди).

У одному з аспектів даний винахід відноситься до способу одержання зв'язуючої молекули спрямованої дії, яка специфічно зв'язується з рецептором PD-1. Наприклад, зв'язуюча молекула спрямованої дії являє собою молекулу антитіла. Зазначений спосіб включає: одержання білку-мішені, у якому міститься щонайменше частина нелюдського білку, частина, яка гомологічна (щонайменше ідентична на 70 %, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98 %) відповідній частині людського білку-мішені, але відрізняється щонайменше однієї амінокислотою (наприклад, щонайменше на одну, дві, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім або дев'ять амінокислот); одержання молекули антитіла, яке специфічно зв'язується з антигеном; та оцінку ефективності зв'язуючої речовини у модулювання активності білку-мішені. Спосіб може додатково включати введення людині зв'язуючої речовини (наприклад, молекули антитіла) або її похідної (наприклад, молекули гуманізованого антитіла).

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла являє собою мультиспецифічну (наприклад, біспецифічну або триспецифічну) молекулу антитіла. Протоколи створення біспецифічних або гетеродимерних молекул антитіла відомі у даній галузі та включають без обмеження, наприклад, підхід "виступ у западину", описаний, наприклад, у патенті США 5731168; спарювання Fc електростатичною взаємодією, як описано, наприклад, у заявках WO 09/089004, WO 06/106905 та WO 2010/129304; утворення гетеродимеру за способом SEED (Strand Exchange Engineered Domains - домени, сконструйовані обміном ланцюгів), як описано, наприклад, у WO 07/110205; заміна плеча Fab, як описано, наприклад, у заявках WO 08/119353, WO 2011/131746 і WO 2013/060867; кон'югат подвійного антитіла, наприклад, зшивання антитіла з аміно-реакційноздатною групою та сульфгідрильною реакційноздатною групою для створення біспецифічної структури з використанням гетеробіфункціонального реагенту, як описано, наприклад, у патенті США 4433059; детермінанти біспецифічного антитіла, створені шляхом рекомбінації напівантитіл (пар важких - легких ланцюгів або FABS) від різних антитіл через цикл відновлення та окиснення дисульфідних зв'язків між двома важкими ланцюгами, як

описано, наприклад, у патенті США 4444878; трифункціональні антитіла, наприклад, три Fab'-фрагменти, зшиті через сульфгідрильні реакційноздатні групи, як описано, наприклад, у патенті США 5273743; біосинтетичні зв'язуючі білки, наприклад, пара scFv, зшита через С-кінцеві хвости переважно за допомогою хімічного зшивання у реакції з дисульфідом або аміном, як описано, наприклад, у патенті США 5534254; біфункціональні антитіла, наприклад, Fab-фрагменти з різною специфічністю зв'язування, димеризовані за допомогою лейцинових застібок-блискавок (наприклад, c-fos та c-jun), які замінюють константний домен, як описано, наприклад, у патенті США 5582996; біспецифічні та олігоспецифічні моно- та оліговалентні рецептори, наприклад, VH-CH1 області двох антитіл (два Fab-фрагменти), з'єднані через поліпептидний спейсер між CH1 областю одного антитіла та VH областю іншого антитіла, звичайно з асоційованими легкими ланцюгами, як описано, наприклад, у патенті США 5591828; біспецифічні кон'югати ДНК-антитіло, наприклад, зшивання антитіл або Fab-фрагментів за допомогою дволанцюгової ділянки ДНК, як описано, наприклад, у патенті США 5635602; біспецифічні злиті білки, наприклад, експресійна конструкція, що містить два scFv з гідрофільним спіральним пептидним лінкером між ними та повною константною областю, як описано, наприклад, у патенті США 5637481; мультивалентні та мультиспецифічні зв'язуючі білки, наприклад, димер з поліпептидів, що мають перший домен із зв'язуючою областю з варіабельної області важкого ланцюгу Ig, та другий домен із зв'язуючою з варіабельної області легкого ланцюгу Ig, які звичайно називаються димерами (також розкриті структури вищого порядку, що утворюють біспецифічні, триспецифічні або тетраспецифічні молекули, як описано, наприклад, у патенті США 5837242); конструкції мініантитіла зі зв'язаними ланцюгами VL та VH, додатково приєднані через пептидні спейсери до шарнірної області антитіла та до області CH3, які можуть бути димеризовані для утворення біспецифічної/ полівалентної молекули, як описано, наприклад, у патенті США 5837821; VH та VL домени, зв'язані через короткий пептидний лінкер (наприклад, довжиною 5 або 10 амінокислот), або взагалі без лінкеру у будь-якій орієнтації, які можуть утворювати димери з утворенням біспецифічних діатіл; тримери та тетрамери, як описано, наприклад, у патенті США 5844094; нитка доменів VH (або доменів VL у членах сімейства), з'єднаних пептидними зв'язками із зшиваючими групами на С-кінці, додатково зв'язаних з доменами VL, для утворення серії з Fv (або з scFv), як описано, наприклад, у патенті США 5864019; та одноланцюгові зв'язуючі поліпептиди з доменом VH та доменом VL, зв'язані через пептидний лінкер, об'єднані у полівалентні структури за допомогою нековалентного або хімічного зшивання з утворенням, наприклад, гомобівалентних, гетеробівалентних, тривалентних та чотиривалентних структур, у яких задіяний і формат типу scFv або формат типу діатіла, як описано, наприклад, у патенті США 5869620. Додаткові приклади мультиспецифічних та біспецифічних молекул та способи їх одержання можна знайти, наприклад, у патентах та опублікованих патентних заявках №№ US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002004587A1, US2002076406A1, US2002103345A1, US2003207346A1, US2003211078A1, US2004219643A1, US2004220388A1, US2004242847A1, US2005003403A1, US2005004352A1, US2005069552A1, US2005079170A1, US2005100543A1, US2005136049A1, US2005136051A1, US2005163782A1, US2005266425A1, US2006083747A1, US2006120960A1, US2006204493A1, US2006263367A1, US2007004909A1, US2007087381A1, US2007128150A1, US2007141049A1, US2007154901A1, US2007274985A1, US2008050370A1, US2008069820A1, US2008152645A1, US2008171855A1, US2008241884A1, US2008254512A1, US2008260738A1, US2009130106A1, US2009148905A1, US2009155275A1, US2009162359A1, US2009162360A1, US2009175851A1, US2009175867A1, US2009232811A1, US2009234105A1, US2009263392A1, US2009274649A1, EP346087A2, WO0006605A2, WO02072635A2, WO04081051A1, WO06020258A2, WO2007044887A2, WO2007095338A2, WO2007137760A2, WO2008119353A1, WO2009021754A2, WO2009068630A1, WO9103493A1, WO9323537A1, WO9409131A1, WO9412625A2, WO9509917A1, WO9637621A2, WO9964460A1. Зміст зазначених вище заявок включений у винаході як посилання у повному обсязі.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 (наприклад, молекула моноспецифічного, біспецифічного або мультиспецифічного антитіла) ковалентно зв'язана, наприклад, злита, з іншим партнером, наприклад, з білком, наприклад, з одним, двома або декількома цитокінами, наприклад, у вигляді зливої молекули, наприклад, злитого білку. У інших варіантах здійснення злита молекула містить один або декілька білків, наприклад, один, два або декілька цитокінів. У одному варіанті здійснення цитокін являє собою інтерлейкін (IL), обраний з одного, двох, трьох або декількох інтерлейкінів IL-1, IL-2, IL-12, IL-15 або IL-21. У одному варіанті здійснення молекула біспецифічного антитіла має першу зв'язуючу специфічність

стосовно першої мішені (наприклад, PD-1), другу зв'язуючу специфічність стосовно другої мішені (наприклад, LAG-3 або TIM-3), та необов'язково пов'язана з доменом інтерлейкіну (наприклад, IL-12), наприклад, повнорозмірного IL-12 або його частини.

Поняття "злитий білок" та "злитий поліпептид" відносяться до поліпептиду, що має, щонайменше, дві ковалентно зв'язані одна з іншою частини, причому кожна із частин являє собою поліпептид з різними властивостями. Властивістю може бути біологічна властивість, така як активність в умовах *in vitro* або *in vivo*. Властивість також може являти собою просту хімічну або фізичну властивість, наприклад, зв'язування з молекулою-мішенню, каталіз реакції тощо. Ці дві частини можуть бути зв'язані прямо за допомогою зв'язуючого пептидного зв'язку або через пептидний лінкер, але розташовуватися у рамці зчитування одна з іншою.

Даний винахід відноситься до виділеної молекули нуклеїнової кислоти, що кодує вищевказану молекулу антитіла, вектори та їх клітини-хазяї. Молекула нуклеїнової кислоти включає без обмеження РНК, геномну ДНК та кДНК.

Приклади молекул антитіла проти PD-1

У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 включає:

(a) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33;

(b) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю, вибрану з SEQ ID NO:1, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32;

(c) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33; або

(d) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить:

(I) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та

(II) варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 містить:

(I) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5, VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та

(II) варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33.

У варіантах здійснення зазначених вище молекул антитіла область VHCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:1. У інших варіантах здійснення VHCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:4. У інших варіантах здійснення VHCDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:224.

У варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область важкого ланцюгу, яка містить щонайменше одну каркасну область (FW), яка містить будь-яку амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169, або амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 % ідентичну зазначеним послідовностям, або яка має не більше двох амінокислотних замін, інсерцій або делецій у порівнянні з будь-якою з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область важкого ланцюгу, яка містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.

5 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область важкого ланцюгу, яка містить щонайменше дві, три, або чотири каркасні області, які містять будь-яку амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять VHFW1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 147 або 151, VHFW2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 153, 157 або 160, та VHFW3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 162 або 166, та, необов'язково, додатково містять VHFW4 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:169.

15 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область легкого ланцюгу, яка містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208, або амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 % ідентичну зазначеним послідовностям, або яка має не більше ніж дві амінокислотні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з будь-якою амінокислотною послідовністю з 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.

20 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область легкого ланцюгу, яка містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.

25 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла мають варіабельну область легкого ланцюгу, яка містить щонайменше дві, три, або чотири каркасні області, які містять будь-які амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.

30 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять амінокислотну послідовність VLFW1 з SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, або 185, амінокислотну послідовність VLFW2 з SEQ ID NO: 187, 191 або 194, та амінокислотну послідовність VLFW3 з SEQ ID NO: 196, 200, 202 або 205, та, необов'язково, додатково містить VLFW4 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 208.

У інших варіантах здійснення зазначені вище антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 38, 50, 82 або 86.

35 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 38, 50, 82 або 86.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен легкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78.

40 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен легкого ланцюгу, який містить амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38.

45 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:91.

50 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:50.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52 або SEQ ID NO:102.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:82.

55 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:84.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять варіабельний домен важкого ланцюгу, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:86.

60 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:88.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

5 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:52, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:72.

10 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:72.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:76.

15 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:80.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:84, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:72.

20 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:84, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

25 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:88, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:68.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла вибрані з Fab, F(ab')₂, Fv або одноланцюгового Fv-фрагменту (ScFv).

30 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу, вибрану з IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область легкого ланцюгу, вибрану з константних областей легкого ланцюгу каппа або лямбда.

35 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу IgG4 людини з мутацією у положенні 228 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 108 у послідовності SEQ ID NO: 212 або 214, та константну область легкого ланцюгу каппа.

40 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу IgG4 людини з мутацією заміни серіну на пролін у положенні 228 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 108 у послідовності SEQ ID NO: 212 або 214, та константну область легкого ланцюгу каппа.

45 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу IgG1 людини з мутацією заміни аспарагіну на аланін у положенні 297 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 180 у SEQ ID NO:216, та константну область легкого ланцюгу каппа.

50 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу IgG1 людини з мутацією заміни аспартату на аланін у положенні 265 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 148 у SEQ ID NO:217, та мутацією заміни проліну на аланін у положенні 329 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 212 у SEQ ID NO:217, та константну область легкого ланцюгу каппа.

55 У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла містять константну область важкого ланцюгу IgG1 людини з мутацією заміни лейцину на аланін у положенні 234 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 117 у SEQ ID NO:218, та мутацією заміни лейцину на аланін у положенні 235 у відповідності з нумерацією EU, або у положенні 118 у SEQ ID NO:218, та константну область легкого ланцюгу каппа.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла здатні зв'язуватися з людським PD-1 з константою дисоціації (K_D) менше ніж приблизно 0,2 нмоль.

60 У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з людським PD-1 з K_D, яка нижче, ніж приблизно 0,2 нмоль, 0,15 нмоль, 0,1 нмоль, 0,05 нмоль або 0,02 нмоль, наприклад, становить приблизно від 0,13 нмоль до 0,03 нмоль, наприклад, приблизно

від 0,077 нмоль до 0,088 нмоль, наприклад, приблизно 0,083 нмоль, та значення K_D вимірюють, наприклад, за способом Biotacore.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з PD-1 мавп циномолгус з K_D , яка нижче, ніж приблизно 0,2 нмоль, 0,15 нмоль, 0,1 нмоль, 0,05 нмоль або 0,02 нмоль, наприклад, становить приблизно від 0,11 нмоль до 0,08 нмоль, наприклад, приблизно 0,093 нмоль, та значення K_D вимірюють, наприклад, за способом Biotacore.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються та з людським PD-1 та з PD-1 мавп циномолгус з однаковою K_D , наприклад, з порядком вимірювання у нмоль, та K_D вимірюють, наприклад, за способом Biotacore. У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються зі злитим білком людського PD-1-Ig з K_D , яка нижче, ніж приблизно 0,1 нмоль, 0,075 нмоль, 0,05 нмоль, 0,025 нмоль або 0,01 нмоль, наприклад, приблизно 0,04 нмоль, та значення K_D вимірюють, наприклад, за допомогою аналізу ELISA.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з клітинами Jurkat, які експресують людський PD-1 (наприклад, з клітинами Jurkat, трансфікованими людським PD-1) з K_D , значення якої нижче, ніж приблизно 0,1 нмоль, 0,075 нмоль, 0,05 нмоль, 0,025 нмоль або 0,01 нмоль, наприклад, становить приблизно 0,06 нмоль, та значення K_D вимірюють, наприклад, за допомогою аналізу FACS.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з Т-клітинами мавп циномолгус з K_D , значення якої нижче, ніж приблизно 1 нмоль, 0,75 нмоль, 0,5 нмоль, 0,25 нмоль або 0,1 нмоль, наприклад, становить приблизно 0,4 нмоль, наприклад, при вимірюванні за допомогою аналізу FACS.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з клітинами, які експресують PD-1 мавп циномолгус (наприклад, клітини, трансфіковані PD-1 мавп циномолгус) з K_D , значення якої нижче, ніж приблизно 1 нмоль, 0,75 нмоль, 0,5 нмоль, 0,25 нмоль, або 0,01 нмоль, наприклад, становить приблизно 0,6 нмоль, наприклад, при вимірюванні за допомогою аналізу FACS.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла не проявляють перехресної реакції з мишачим або щурячим PD-1. У інших варіантах здійснення зазначені вище антитіла перехресно реагують з PD-1 макак-резусів. Наприклад, перехресна реактивність може бути виміряна за допомогою способу Biotacore або за допомогою аналізу зв'язування з використанням клітин, які експресують PD-1 (наприклад, з людськими PD-1-експресуючими клітинами 300.19). У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з позаклітинним Ig-подібним доменом PD-1.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла здатні зменшувати зв'язування PD-1 з PD-L1, PD-L2, або з обома лігандами, або з клітинами, які експресують PD-L1, PD-L2, або з обома типами клітин. У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зменшують (наприклад, блокують) зв'язування PD-L1 з клітиною, що експресує PD-1 (наприклад, з людськими PD-1-експресуючими клітинами 300.19) з IC50, значення якої нижче ніж приблизно 1,5 нмоль, 1 нмоль, 0,8 нмоль, 0,6 нмоль, 0,4 нмоль, 0,2 нмоль або 0,1 нмоль, наприклад, становить приблизно від 0,79 нмоль приблизно до 1,09 нмоль, наприклад, приблизно 0,94 нмоль, або приблизно 0,78 нмоль або менше, наприклад, приблизно 0,3 нмоль. У деяких варіантах здійснення зазначені вище антитіла зменшують (наприклад, блокують) зв'язування PD-L2 з клітиною, що експресує PD-1 (наприклад, з людськими PD-1-експресуючими клітинами 300.19) з IC50, значення якої нижче, ніж приблизно 2 нмоль, 1,5 нмоль, 1 нмоль, 0,5 нмоль або 0,2 нмоль, наприклад, становить приблизно від 1,05 нмоль приблизно до 1,55 нмоль, або приблизно 1,3 нмоль або менше, наприклад, приблизно 0,9 нмоль.

У інших варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла здатні посилювати антиген-специфічну Т-клітинну відповідь.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла являє собою молекулу моноспецифічного антитіла або молекулу біспецифічного антитіла. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла має першу специфічність зв'язування з PD-1 та другу специфічність зв'язування з TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5), PD-L1 або PD-L2. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла містить антигензв'язуючий фрагмент антитіла, наприклад, напівантитіла, або антигензв'язуючий фрагмент напівантитіла.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіл збільшують експресію IL-2 з клітин, активованих стафілококовим ентеротоксином В (SEB) (наприклад, у концентрації 25 мкг/мл), щонайменше приблизно у 2, 3, 4, 5 разів, наприклад, приблизно від 2 до 3 разів, наприклад, приблизно від 2 до 2,6 рази, наприклад, приблизно у 2,3 рази, у порівнянні з експресією IL-2 з використанням контрольного ізотипу (наприклад, IgG4) наприклад, при

вимірюванні у аналізі Т-клітинної активації за допомогою SEB або у аналізі цільної крові людини *ex vivo*.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіл збільшують експресію IFN- γ з Т-клітин, стимульованих антитілом проти CD3 (наприклад, у дозі 0,1 мкг/мл), щонайменше приблизно у 2, 3, 4, 5 разів, наприклад, приблизно від 1,2 до 3,4 разів, наприклад, приблизно у 2,3 рази, у порівнянні з експресією IFN- γ при використанні контрольного ізо типу (наприклад, IgG4), що визначають, наприклад, при вимірюванні у аналізі активності IFN- γ .

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіл збільшують експресію IFN- γ з Т-клітин, активованих SEB (наприклад, у концентрації 3 мкг/мл), щонайменше приблизно у 2, 3, 4, 5 разів, наприклад, приблизно від 0,5 до 4,5 разів, наприклад, приблизно у 2,5 рази, у порівнянні з експресією IFN- γ при використанні контрольного ізо типу (наприклад, IgG4), що визначають, наприклад, при вимірюванні у аналізі активності IFN- γ .

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіл збільшують експресію IFN- γ з Т-клітин, активованих пептидом цитомегаловірусу (CMV), щонайменше приблизно у 2, 3, 4, 5 разів, наприклад, приблизно від 2 до 3,6 разів, наприклад, приблизно у 2,8 рази, у порівнянні з експресією IFN- γ при використанні контрольного ізо типу (наприклад, IgG4), що визначають, наприклад, при вимірюванні у аналізі активності IFN- γ .

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла збільшують проліферацію CD8⁺ Т-клітин, активованих пептидом CMV, щонайменше приблизно у 1, 2, 3, 4, 5 разів, наприклад, приблизно у 1,5 рази, у порівнянні з проліферацією CD8⁺ Т-клітин при використанні контрольного ізо типу (наприклад, IgG4), що визначають, наприклад, при вимірюванні відсотку CD8⁺ Т-клітин, які пройшли щонайменше n клітинних ділень (наприклад, $n=2$ або 4).

У деяких варіантах здійснення максимальна концентрація (C_{max}) зазначених вище молекул антитіла становить приблизно від 100 мкг/мл приблизно до 500 мкг/мл, приблизно від 150 мкг/мл приблизно до 450 мкг/мл, приблизно від 250 мкг/мл приблизно до 350 мкг/мл, або приблизно від 200 мкг/мл приблизно до 400 мкг/мл, наприклад, приблизно 292,5 мкг/мл, наприклад, при вимірюванні у мавп.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіл мають період напіввиведення T_{1/2} приблизно від 250 годин приблизно до 650 годин, приблизно від 300 годин приблизно до 600 годин, приблизно від 350 годин приблизно до 550 годин, або приблизно від 400 годин приблизно до 500 годин, наприклад, приблизно 465,5 годин, наприклад, при вимірюванні у мавп.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з PD-1 з константою дисоціації K_d, значення якої нижче, ніж 5×10^{-4} , 1×10^{-4} , 5×10^{-5} або 1×10^{-5} с⁻¹, наприклад, приблизно $2,13 \times 10^{-4}$ с⁻¹, наприклад, при вимірюванні за способом Biacore. У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла зв'язуються з PD-1 з константою асоціації K_a, значення якої вище, ніж 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 або 5×10^5 M⁻¹с⁻¹, наприклад, приблизно $2,78 \times 10^5$ M⁻¹с⁻¹, наприклад, при вимірюванні за способом Biacore.

У деяких варіантах здійснення зазначені вище молекули антитіла проти PD-1 зв'язуються з одним або декількома залишками у межах ланцюгу С, петлі CC', ланцюгу C' та петлі FG з PD-1. Опис доменної структури PD-1 можна знайти, наприклад, у публікації Cheng et al., "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor" J. Biol. Chem. 2013, 288:11771-11785. Як описано авторами Cheng et al., ланцюг С містить залишки F43-M50, петля CC' містить залишки S51-N54, C' ланцюг містить залишки B55-F62, та петля FG містить залишки L108-I114 з PD-1 (нумерація амінокислот приведена у відповідності з Cheng et al., див. вище). Відповідно, у деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1 відповідно до винаходу зв'язується щонайменше з одним залишком у одному або декількох проміжках F43-M50, S51-N54, B55-F62 та L108-I114 з PD-1. У деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1 відповідно до винаходу зв'язується щонайменше з одним залишком у двох, трьох або всіх чотирьох проміжках F43-M50, S51-N54, B55-F62 та L108-I114 з PD-1. У деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1 зв'язується з залишком у PD-1, який також є частиною сайту зв'язування для одного з PD-L1 та PD-L2 або для обох лігандів.

У іншому аспекті даний винахід відноситься до виділеної молекули нуклеїнової кислоти, яка кодує будь-яку із зазначених вище молекул антитіл, векторів та їх клітин-хазяїв.

Винахід також відноситься до виділеної нуклеїнової кислоти, яка кодує варіабельну область важкого ланцюгу або варіабельну область легкого ланцюгу антитіла, або обидві ці області, у будь-якій з зазначених вище молекул антитіл.

У одному варіанті здійснення виділена нуклеїнова кислота кодує області CDR 1-3 важкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеїнова кислота містить нуклеотидні послідовності SEQ ID NO: 108-112, 223, 122-126, 133-137 або 144-146.

У іншому варіанті здійснення виділена нуклеїнова кислота кодує області CDR-1-3 легкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеїнова кислота містить нуклеотидні послідовності SEQ ID NO: 113-120, 127-132 або 138-143.

5 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен важкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність ідентична щонайменше на 85 % по відношенню до будь-якої з SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95 або 101.

10 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен важкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95 або 101.

15 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує важкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 або 103.

У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує важкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 або 103.

20 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен легкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

25 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельний домен легкого ланцюгу, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

30 У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

У інших варіантах здійснення згадана вище нуклеїнова кислота додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

35 У деяких варіантах здійснення винахід відноситься до одного або декількох експресійних векторів та клітин-хазяїв, що містять зазначені вище нуклеїнові кислоти.

Винахід також відноситься до способу одержання молекули антитіла або его фрагмента, та зазначений спосіб містить культивування клітини-хазяїна, як описано у винаході, в умовах, що підходять для експресії генів.

40 **Фармацевтичні композиції та набори**

У іншому аспекті даний винахід відноситься до композицій, наприклад, до фармацевтично прийнятних композицій, які включають молекулу антитіла відповідно до винаходу, у рецептурі разом з фармацевтично прийнятим носієм. Використовуваний у винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, дисперсійні середовища, ізотонічні та уповільнювані абсорбцію речовини тощо, які є фізіологічно сумісними. Носій може підходити для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, парентерального, ректального, спінального або епідермального введення (наприклад, шляхом ін'єкції або інфузії).

50 Композиції відповідно до даного винаходу можуть бути у різних формах. До них відносяться, наприклад, рідкі, напівтверді та тверді лікарські форми, такі як рідкі розчини (наприклад, ін'єкційні та інфузійні розчини), дисперсії або суспензії, ліпосоми та супозиторії. Краща форма залежить від передбачуваного способу введення та терапевтичного застосування. Лікарською формою типових кращих композицій є ін'єкційні або інфузійні розчини. Кращим способом введення є парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньоочеревинний, внутрішньом'язовий). У кращому варіанті здійснення антитіло вводять шляхом внутрішньовенної інфузії або ін'єкції. У іншому кращому варіанті здійснення антитіло вводять шляхом внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції.

60 Вираз "парентеральне введення" та "що вводиться парентерально", використовувані у винаході, означають способи введення, відмінні від ентерального та місцевого введення, та звичайно являють собою ін'єкційне введення, та включають, без обмеження, внутрішньовенні,

внутрішньом'язові, внутрішньоартеріальні, інtrateкальні, інтракапсулярні, інтраорбітальні, внутрішньосерцеві, внутрішньошкірні, внутрішньоочеревинні, крізьтрахеальні, підшкірні, підепідермісні, внутрішньосуглобні, субкапсулярні, субарахноїдальні, інтраспінальні, епідуральні та внутрішньогрудинні ін'єкції та інфузії.

Призначені для лікування композиції звичайно повинні бути стерильними та стабільними в умовах виробництва та зберігання. Композиція може бути приготовлена у вигляді розчину, мікроемульсії, дисперсії, ліпосоми або іншої впорядкованої структури, що підходить для високої концентрації антитіл. Стерильні ін'єкційні розчини можна виготовляти шляхом введення активної сполуки (тобто антитіла або частини антитіла) у необхідній кількості у підходящий розчинник з одним інгредієнтом або з комбінацією перерахованих вище інгредієнтів, з наступною стерилізацією фільтруванням, якщо це необхідно. Звичайно дисперсії роблять шляхом введення активної сполуки у стерильний носій, який містить основне дисперсійне середовище та інші необхідні інгредієнти з перерахованих вище. При використанні стерильних порошків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів кращими способами приготування є вакуумне сушіння та сушіння виморожуванням, у результаті чого одержують порошок активного інгредієнту плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт із розчину, що попередньо пройшов стерилізацію фільтрацією. Належну текучість розчину можна підтримувати, наприклад, шляхом використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру часток у випадку дисперсії та шляхом використання поверхнево-активних речовин. Уповільнена абсорбція ін'єкційних композицій може досягатися шляхом включення у композицію речовини, яка уповільнює абсорбцію, наприклад, солей моностеарату та желатину.

Молекули антитіл можуть бути введені за різними способами, відомими у даній галузі, разом з тим, для багатьох терапевтичних застосувань кращий шлях/спосіб введення являє собою внутрішньовенну ін'єкцію або інфузію. Наприклад, молекули антитіла можуть бути введені шляхом внутрішньовенної інфузії із швидкістю, що перевищує 20 мг/хвил., наприклад, від 20 до 40 мг/хвил., та звичайно із швидкістю, рівною або перевищуючою 40 мг/хвил., до досягнення дози приблизно від 35 до 440 мг/м², звичайно приблизно від 70 до 310 мг/м², та більш типово, приблизно від 110 до 130 мг/м². У деяких варіантах здійснення молекули антитіла можуть бути введені шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю менше 10 мг/хвил., переважно зі швидкістю, рівною або меншою, ніж 5 мг/хвил., до досягнення дози приблизно від 1 до 100 мг/м², переважно приблизно від 5 до 50 мг/м², приблизно від 7 до 25 мг/м², та більш переважно приблизно від 10 мг/м². Фахівцеві у даній галузі буде очевидно, що шлях введення та/або спосіб введення може мінятися залежно від бажаних результатів. У деяких варіантах здійснення активна сполука може бути приготовлена з носієм, який буде захищати цю сполуку від швидкого вивільнення, наприклад, у вигляді композицій з регульованим вивільненням, що включають імпланти, трансдермальні пластири та системи доставки у мікрокапсулах. Можна використовувати біорозкладавані, біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортофосфати та полімолочна кислота. Багато способів приготування таких композицій запатентовані або у цілому відомі фахівцям у даній галузі. Див., наприклад, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла можна вводити перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або засвоюваним їстівним носієм. Сполуки (та інші інгредієнти, якщо це бажано) також можуть бути укладені у желатинову капсулу із твердою або м'якою оболонкою, спресовані у таблетки або безпосередньо включені у раціон суб'єкта. Для перорального введення сполуки з метою лікування цю сполуку можна поєднувати з ексципієнтами та використовувати у вигляді таблеток для приймання всередину, букальних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель та тому подібного. Для введення сполуки відповідно до винаходу за способами, відмінними від парентерального введення, може бути необхідним наносити покриття на сполуку, або вводити сполуку разом з матеріалом для запобігання його інактивзації. Призначені для лікування композиції можна також вводити за допомогою медичних пристроїв, відомих у даній галузі.

Схеми введення підбираються таким чином, щоб забезпечити оптимальну бажану реакцію (наприклад, терапевтичну відповідь). Наприклад, можна вводити єдиний болюс, можна вводити декілька розділених доз протягом періоду часу, або дозу можна пропорційно зменшувати або збільшувати, відповідно до вимог клінічної ситуації. Особливо кращою є рецептура парентеральних композицій у стандартній лікарській формі для простоти введення та однорідності дози. Використовувана у винаході стандартна лікарська форма відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять як одиничні дози для суб'єктів, що підлягають лікуванню, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної сполуки,

розраховану на досягнення бажаного терапевтичного ефекту, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація стандартних лікарських форм відповідно до винаходу визначається та прямо залежить від: (a) унікальних характеристик активної сполуки та запланованого для досягнення конкретного терапевтичного ефекту, та (b) обмежень, властивих для області формулювання сумішей із цією активною сполукою для лікування чутливості у людей.

Наведений як необмежувачий приклад діапазон терапевтично ефективної або профілактично ефективної кількості молекули антитіла становить від 0,1 до 30 мг/кг, більш переважно, від 1 до 25 мг/кг. Фахівець у даній галузі може визначати схеми лікування та дози молекули антитіла проти PD-1. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять шляхом ін'єкції (наприклад, підшкірно або внутрішньовенно) у дозі приблизно від 1 до 40 мг/кг, наприклад, від 1 до 30 мг/кг, наприклад, приблизно від 5 до 25 мг/кг, приблизно від 10 до 20 мг/кг, приблизно від 1 до 5 мг/кг, від 1 до 10 мг/кг, від 5 до 15 мг/кг, від 10 до 20 мг/кг, від 15 до 25 мг/кг, або приблизно 3 мг/кг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від одного разу на тиждень до одного разу кожні 2, 3 або 4 тижні. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 10 до 20 мг/кг кожні два тижні. Молекулу антитіла можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю більш ніж 20 мг/хвил., наприклад, зі швидкістю від 20 до 40 мг/хвил., та звичайно зі швидкістю, рівною або перевищуючою 40 мг/хвил., до досягнення дози приблизно від 35 до 440 мг/м², звичайно приблизно від 70 до 310 мг/м², та більш типово, приблизно від 110 до 130 мг/м². У деяких варіантах здійснення швидкість інфузії, що становить приблизно від 110 до 130 мг/м², досягає рівня приблизно 3 мг/кг. У інших варіантах здійснення молекулу антитіла можна вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю менше 10 мг/хвил., наприклад, зі швидкістю, що становить 5 мг/хвил. або менше, до досягнення дози приблизно від 1 до 100 мг/м², наприклад, приблизно від 5 до 50 мг/м², приблизно від 7 до 25 мг/м², або приблизно 10 мг/м². У деяких варіантах здійснення інфузію антитіла проводять протягом приблизно 30 хвилин. Слід зазначити, що величина дози може варіюватися залежно від типу та важкості стану, що необхідно полегшити. Слід також розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта необхідно коректувати конкретну схему введення протягом часу відповідно до індивідуальної потреби та професійної оцінки особи, що призначає або керує введенням композицій, та що діапазони доз, зазначені у винаході, наведені тільки як приклад та не призначені для обмеження обсягу або застосування заявленої композиції.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть включати "терапевтично ефективну кількість" або "профілактично ефективну кількість" антитіла або частини антитіла відповідно до винаходу. Термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості, ефективною у дозах та протягом періодів часу, що необхідно для досягнення бажаного терапевтичного результату. Терапевтично ефективна кількість модифікованого антитіла або фрагменту антитіла може мінятися залежно від таких факторів, як клінічний стан, вік, стать та маса людини, а також від здатності антитіла або частини антитіла викликати бажану реакцію у людини. Терапевтично ефективна кількість також є кількістю, при якій терапевтично корисні ефекти модифікованого антитіла або фрагменту антитіла переважають їх будь-які токсичні або шкідливі ефекти. "Терапевтично ефективна доза" переважно інгібує вимірний параметр, наприклад, швидкість росту пухлини, щонайменше приблизно на 20 %, більш переважно щонайменше приблизно на 40 %, ще більш переважно щонайменше приблизно на 60 %, та ще більш переважно, щонайменше приблизно на 80 %, у порівнянні із суб'єктами, що не одержували лікування. Здатність сполуки інгібувати вимірюваний параметр, наприклад, рак, може бути оцінена за допомогою системи тваринної моделі для прогнозування ефективності при людських пухлинах. Альтернативно, ця властивість композиції може бути оцінена за допомогою аналізу інгібуючої здатності сполуки, і таке інгібування аналізують *in vitro* за способами, відомими фахівцеві у даній галузі.

"Профілактично ефективна кількість" відноситься до кількості, ефективною у дозах та протягом періодів часу, що необхідно для досягнення бажаного профілактичного результату. Звичайно профілактично ефективна кількість буде менше, ніж терапевтично ефективна кількість, оскільки профілактичну дозу застосовують у суб'єктів до захворювання або на ранній стадії захворювання.

Також у обсяг даного винаходу входить набір, що містить молекулу антитіла, описану у винаході. У набір можуть бути включені один або декілька інших компонентів, у тому числі: інструкції із застосування, інші реагенти, наприклад, мітка, терапевтичний засіб або речовина, корисна для хелатуючої реакції або іншого способу приєднання антитіла до мітки або терапевтичного засобу, або радіозахисна композиція, обладнання або інші матеріали для

підготовки антитіла до введення, фармацевтично прийнятні носії, та пристрої або інші матеріали для введення суб'єктові.

Застосування молекул антитіла проти PD-1

Молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу мають діагностичні, а також терапевтичні та профілактичні застосування *in vitro* та *in vivo*. Наприклад, ці молекули можна вводити у клітинні культури в умовах *in vitro* або *ex vivo*, або їх можна вводити суб'єктові, наприклад, людині, для лікування, профілактики та/або діагностики різних захворювань, таких як рак та інфекційні захворювання.

Відповідно, у одному аспекті даний винахід відноситься до способу модифікації імунної відповіді у суб'єкта, та зазначений спосіб містить введення суб'єктові молекули антитіла відповідно до винаходу, таким чином, що у суб'єкта відбувається модифікація імунної відповіді. У одному варіанті здійснення відбувається посилення, стимуляція або підвищувальна регуляція імунної відповіді. У одному варіанті здійснення молекули антитіла підсилюють імунну відповідь у суб'єкта шляхом блокади PD-1.

Використовуваний у винаході термін "суб'єкт" включає людину та тварин нелюдського походження. У одному варіанті здійснення суб'єктом є людина, наприклад, хвора людина, що має хворобу або стан, що характеризується патологічним функціонуванням PD-1. Поняття "тварини нелюдського походження" включає ссавців та не-ссавців, наприклад, приматів нелюдського походження. У одному варіанті здійснення суб'єктом є людина. У одному варіанті здійснення суб'єктом є хвора людина, що потребує підвищення імунної відповіді. У одному варіанті здійснення у суб'єкта спостерігається імунодефіцит, наприклад, суб'єкт проходить хіміотерапію або променеви терапію, або раніше піддавався такому лікуванню. Альтернативно, або у комбінації, у суб'єкта є імунодефіцит, або він має ризик виникнення імунодефіциту у результаті інфекції. Способи та композиції, описані у винаході, підходять для лікування хворих людей, що страждають на хворобу, яку можна лікувати шляхом підвищення імунної відповіді, опосередкованої Т-клітинами. Наприклад, способи та композиції, описані у винаході, можуть кількісно збільшувати імунні дії. У одному варіанті здійснення у суб'єкта збільшується кількість та/або активність Т-лімфоцитів, що проникають у пухлину (TIL). У іншому варіанті здійснення у суб'єкта спостерігається підвищена експресія або активність інтерферону-гама (IFN- γ). Ще у одному варіанті здійснення у суб'єкта спостерігається знижена експресія або активність PD-L1.

Терапевтичні застосування

Рак

Блокада PD-1 може підсилювати імунну реакцію суб'єкта на ракові клітини. Ліганд для PD-1, PD-L1, не експресується у нормальних клітинах людини, але широко розповсюджений у різних злоякісних пухлинах людини (Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:787-9). Взаємодія між PD-1 та PD-L1 може викликати зменшення інфільтрації пухлини лімфоцитами, зниження опосередкованої рецептором проліферації Т-клітин та/або вислизання ракових клітин від імунологічного нагляду (Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100). Зворотний розвиток імуносупресії може бути досягнутий шляхом інгібування локальної взаємодії PD-1 з PD-L1; цей ефект є адитивним, якщо одночасно блокується взаємодія PD-1 з PD-L2 (Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66). Таким чином, інгібування PD-1 може приводити до посилення імунної відповіді.

У одному аспекті даний винахід відноситься до лікування суб'єкта *in vivo* шляхом застосування молекули антитіла проти PD-1 таким чином, що інгібується або зменшується ріст ракових пухлин. Антитіло проти PD-1 можна застосовувати як єдиний засіб для інгібування росту ракових пухлин. Альтернативно, антитіло проти PD-1 можна застосовувати у комбінації з однією або декількома наступними методиками: стандартна медична допомога (наприклад, у випадку раку або інфекційних хвороб), інше антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, імуномодулятор (наприклад, активатор костимулюючої молекули або інгібітор інгібуючої молекули), вакцина, наприклад, терапевтична протипухлинна вакцина, або інші форми клітинної імунотерапії, як описано нижче.

Відповідно, у одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу інгібування росту пухлинних клітин у суб'єкта, та зазначений спосіб включає введення суб'єктові терапевтично ефективної кількості молекули антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу.

У одному варіанті здійснення ці способи підходять для лікування раку *in vivo*. Для досягнення антигенспецифічного підвищення імунітету молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити разом з антигеном, що представляє інтерес. При введенні антитіл проти PD-1 у комбінації з однією або декількома речовинами, цю комбінацію можна вводити у будь-якому порядку або одночасно.

Типи ракових захворювань; лікувально-діагностичні способи

У іншому аспекті винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, наприклад, до зменшення або полегшення гіперпроліферативних станів або захворювань (наприклад, раку) у суб'єкта, таких як солідна пухлина, гематологічний рак, пухлина м'яких тканин або метастатичне ураження. Спосіб включає введення суб'єктові однієї або декількох молекул антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу у вигляді єдиного засобу або у комбінації з іншими речовинами або терапевтичними методиками.

Використовуваний у винаході термін "рак" включає всі види ракових новоутворів або онкогенних явищ, метастатичні тканини або злоякісно трансформовані клітини, тканини або органи, незалежно від гістологічного типу або стадії ураження. Приклади ракових захворювань включають без обмеження солідні пухлини, гематологічні ракові захворювання, пухлини м'яких тканин та метастатичні ураження. Приклади солідних пухлин включають виникаючі у різних органах та системах злоякісні пухлини, наприклад, саркоми та карциноми (включаючи аденокарциноми та плоскоклітинні карциноми), наприклад, що уражують печінку, легені, молочні залози, лімфоїдну тканину, шлунково-кишковий тракт (наприклад, товсту кишку), сечостатеви тракт (наприклад, нирки, уротеліальні клітини), передміхурову залозу та глотку. Аденокарциноми включають злоякісні пухлини, такі як більшість видів раку товстої кишки, рак прямої кишки, нирково-клітинна карцинома, рак печінки, недрібноклітинна карцинома легені, рак тонкої кишки та рак стравоходу. Плоскоклітинні карциноми включають злоякісні пухлини, наприклад, що уражують легені, стравохід, шкіру, голову та шию, порожнину рота, анус та шийку матки. У одному варіанті здійснення рак являє собою меланому, наприклад, меланому у прогресуючій стадії. За допомогою способів та композицій відповідно до винаходу також можна здійснювати лікування або профілактику метастатичних уражень при вищевказаних видах раку.

Типові ракові новоутворення, ріст яких може бути пригнічений за допомогою молекул антитіла відповідно до винаходу, включають види раку, звичайно сприйнятливі до імунотерапії. Необмежуючі приклади кращих для лікування видів раку включають меланому (наприклад, метастазуючу злоякісну меланому), рак нирок (наприклад, світлоклітинну карциному), рак передміхурової залози (наприклад, гормоно- рефрактерну аденокарциному передміхурової залози), рак молочної залози, рак товстої кишки та рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені). Додатково, рефрактерні або рецидивуючі злоякісні пухлини можна лікувати за допомогою молекул антитіла, описаних у винаході.

Можна лікувати інші ракові захворювання, що включають, як приклад наступні види раку: рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну злоякісну меланому, рак матки, рак яєчників, рак прямої кишки, анальний рак, гастро-езофагальний рак, рак шлунку, рак яєчка, рак матки, карциному фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, рак із клітин Меркеля, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, рак стравоходу, рак тонкої кишки, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, хронічний або гострий лейкоз, що включає гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, солідні пухлини дитячого віку, лімфоцитарну лімфому, рак сечового міхура, множинну мієлому, мієлодиспластичний синдром, рак нирки або сечоводу, карциному ниркової балії, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлинний ангіогенез, пухлину осі хребта, гліому стовбура мозку, аденому гіпофіза, саркому Капоши, епідермоїдний рак, плоскоклітинний рак, Т-клітинну лімфому, обумовлений екологією рак, включаючи рак, індукований азбестом (наприклад, мезотеліома), та комбінації зазначених видів раку.

Лікування метастатичних видів раку, наприклад, метастатичних видів раку з експресією PD-L1 (Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144), можна проводити з використанням молекул антитіла, описаних у винаході. У одному варіанті здійснення при раку спостерігається підвищений рівень експресії PD-L1, IFN- γ та/або CD8.

Без зв'язку з якою-небудь теорією, у деяких варіантах здійснення пацієнт буде можливо реагувати на лікування імунomodулятором (необов'язково у комбінації з однією або декількома речовинами, згаданими у винаході), якщо у пацієнта виявлений рак з високою експресією PD-L1, та/або якщо ракова пухлина інфільтрована протипухлинними імунними клітинами, наприклад, TIL-клітинами. Протипухлинні імунні клітини можуть бути позитивними для CD8, PD-L1 та/або IFN- γ ; таким чином, рівні CD8, PD-L1 та/або IFN- γ можуть слугувати показниками рівня TIL у мікрооточенні. У деяких варіантах здійснення ракове мікрооточення має потрібний позитивний фенотип у відношенні PD-L1/CD8/IFN- γ .

Таким чином, у деяких аспектах, дана заявка відноситься до способів визначення, чи є зразок пухлини позитивним у відношенні одного або декількох з PD-L1, CD8 та IFN- γ , та, у випадку позитивного результату на вміст одного або декількох, наприклад, двох, або всіх трьох зазначених маркерів у зразку пухлини, пацієнтові вводять терапевтично ефективну кількість молекули антитіла проти PD-1, необов'язково у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory речовинами.

Далі наведені показання до застосування у великій частки пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом у відношенні PD-L1/CD8/IFN- γ , що представляють собою: рак легені (плоскоклітинний), рак легені (аденокарцинома), рак голови та шиї, рак шлунку, NSCLC, HNSCC, рак шлунку (наприклад, з високою мікросателітною нестабільністю MSIhi та/або позитивний на вірус Епштейна-Барра EBV+); колоректальний рак (CRC, наприклад, MSIhi), назофарингеальний рак (NPC), рак шийки матки (наприклад, плоскоклітинний), рак щитовидної залози, наприклад, папілярний рак щитовидної залози, меланома, потрібний негативний (TN) рак молочної залози та DLBCL (дифузійна В-клітинна лімфома). Звичайно при раку молочної залози та звичайно при раку товстої кишки помірна частка хворих має потрібний позитивний фенотип у відношенні PD-L1/CD8/IFN- γ . Додаткові показання у невеликій частки пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом у відношенні PD-L1/CD8/IFN- γ являють собою: ER+ рак молочної залози, рак підшлункової залози. Ці результати розглянуто у прикладі 4. Незалежно від того, велика або невелика частка пацієнтів має потрібний позитивний фенотип по зазначених маркерах, скринінг пацієнтів по цих маркерах дозволяє визначити частку пацієнтів з особливо високою ймовірністю позитивного реагування на лікування антитілом проти PD-1 (наприклад, антитілом, що блокують PD-1), необов'язково у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory речовинами (такими як молекула антитіла проти TIM-3, молекула антитіла проти LAG-3 або молекула антитіла проти PD-L1) та/або протипухлинними речовинами, наприклад, речовинами, зазначеними у таблиці 7 та розкритими у публікаціях, перерахованих у таблиці 7.

У деяких варіантах здійснення зразок раку за класифікацією відноситься до потрібного позитивного фенотипу по PD-L1/CD8/IFN- γ . Цю класифікацію можна умовно розбити на два граничні рівні: коли окрема клітина класифікується як позитивна, та коли зразок у цілому класифікується як позитивний. По-перше, у масштабах окремої клітини можна виміряти рівень PD-L1, CD8 та/або IFN- γ . У деяких варіантах здійснення клітина, яка є позитивною по одному або декількох із зазначених маркерів, являє собою клітину, яка має більш високий рівень маркеру у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням. Наприклад, у деяких варіантах здійснення високий рівень PD-L1 у даній клітині є більш високим рівнем, ніж рівень PD-L1 у відповідній нераковій тканині у пацієнта. У якості іншого прикладу, у деяких варіантах здійснення високий рівень CD8 або IFN- γ у даній клітині являє собою рівень цього білку, звичайно спостережуваний у TIL-клітинах. По-друге, можна також виміряти відсоток клітин у зразку, які є позитивними на PD-L1, CD8 та/або IFN- γ . (Одна клітина не обов'язково експресує усі три маркери). У деяких варіантах здійснення потрібний позитивний зразок являє собою зразок, у якому є високий відсоток позитивних по зазначених маркерах клітин, наприклад, більш високий, ніж еталонне значення, або більш високий, ніж у контрольному зразку.

У інших варіантах здійснення можна вимірювати рівні PD-L1, CD8 та/або IFN- γ у зразку у цілому. У цьому випадку високий рівень CD8 або IFN- γ у зразку може являти собою рівень цього білку, який звичайно спостерігається у TIL-інфільтрованої пухлині. Аналогічно, високий рівень PD-L1 може являти собою рівень цього білку, який звичайно спостерігається у зразку пухлини, наприклад, у пухлинному мікрооточенні.

При визначенні підгруп пацієнтів, які мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ , як показано у прикладі 4 даного винаходу, виявлені певні субпопуляції пацієнтів з можливою реакцією на лікування антитілом проти PD-1. Наприклад, багато хворих на рак молочної залози IM-TN (імунomodulatory, потрібний негативний раком) мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рак молочної залози IM-TN описаний, наприклад, авторами Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin. Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767. Потрібний негативний рак молочної залози відноситься до видів раку, при яких відсутня експресія рецептору естрогену (ER), рецептору прогестерону (PR) та HER2/Neu. Ці види раку важко піддаються лікуванню, тому що звичайно вони не реагують на речовини, націлені на ER, PR та HER2/Neu. Потрібний негативний рак молочної залози можна додатково підрозділяти на різні класи, до одного з яких відноситься імунomodulatory рак. Як описано авторами Lehmann та ін., при IM-TN раку молочної залози у достатку присутні фактори, залучені у функції клітин імунної системи, такі як один або кілька сигнальних шляхів імунних клітин (наприклад, шлях Th1/Th2, шлях Nk-клітин, сигнальний шлях В-клітинного рецептору, шлях дендритний клітин

(DC) та сигнальний шлях Т-клітинного рецептору), сигнальний шлях цитокіну (наприклад, шлях цитокіну, шлях IL-12 та шлях IL-7), процесинг та презентація антигену, передача сигналів через корові шляхи трансдукції імунного сигналу (наприклад, сигнальні шляхи TNF (фактору некрозу пухлини), NFKB та JAK/STAT), залучені у функціонування Т-клітин гени, імунна транскрипція, реакції інтерферону (IFN) та процесинг антигену. Відповідно, у деяких варіантах здійснення рак, що піддається лікуванню, являє собою рак, який є позитивним або визначений у якості позитивного у відношенні одного або декількох маркерів IM-TN раку молочної залози, наприклад, фактору, який стимулює один або декілька сигнальних шляхів імунних клітин (наприклад, шлях Th1/Th2, шлях Nk-клітин, сигнальний шлях В-клітинного рецептору, шлях DC та сигнальний шлях Т-клітинного рецептору), сигнальний шлях цитокіну (наприклад, шлях цитокіну, шлях IL-12 та шлях IL-7), процесинг та презентацію антигену, передачі сигналу через корові шляхи трансдукції імунного сигналу (наприклад, сигнальні шляхи NFKB, TNF та JAK/STAT), гени, залучені у функціонування Т-клітин, імунну транскрипцію, реакції інтерферону (IFN) та процесинг антигену.

Як інший приклад, у винаході показано, що пацієнти з підгрупи раку товстої кишки з високою MSI (мікросателітною нестабільністю) також мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Відповідно, у деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1, наприклад, антитіло проти PD-1 відповідно до винаходу (необов'язково у комбінації з одним або декількома імуномодуляторами, такими як антитіло проти LAG-3, антитіло проти TIM-3 або антитіло проти PD-L1, та з однією або декількома протипухлинними речовинами, наприклад, протипухлинною речовиною, зазначеною у таблиці 7 або у переліку публікацій з таблиці 7), вводять пацієнтові, у якого є або визначено, що є рак товстої кишки з високою MSI, та тим самим здійснюють лікування раку. У деяких варіантах здійснення клітина з високою MSI являє собою клітину, рівень MSI у якій перевищує еталонне значення, або вище, ніж у контрольній клітині, наприклад, нераковій клітині із тканини того ж типу, що і ракова клітина.

Як інший приклад, у винаході показано, що пацієнти з підгрупи раку шлунку з високим MSI та/або з позитивним результатом на вірус Епштейна-Барра (EBV+), також мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Відповідно, у деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1, наприклад, антитіло проти PD-1 відповідно до винаходу (необов'язково у комбінації з одним або декількома імуномодуляторами, такими як антитіло проти LAG-3, антитіло проти TIM-3 або антитіло проти PD-L1, та один або декілька протипухлинних засобів, наприклад, протипухлинна речовина, зазначена у таблиці 7 або у переліку публікацій з таблиці 7) вводять пацієнтові, у якого є або визначено, що є рак шлунку з високим рівнем MSI та/або EBV+, здійснюючи тим самим лікування раку. У деяких варіантах здійснення клітина з високою MSI являє собою клітину, рівень MSI у якій перевищує еталонне значення, або вище, ніж у контрольній клітині, наприклад, нераковій клітині із тканини того ж типу, що і ракова клітина.

Додатково, у винаході розкриті способи оцінки раку на PD-L1 з наступним лікуванням цього раку за допомогою антитіла проти PD-1. Як описано у прикладі 5 даного винаходу, зразок раку може бути проаналізований на вміст білку PD-L1 або вміст мРНК. Якщо у зразку виявлений рівень PD-L1 (білку або мРНК), який перевищує еталонне значення або вище, ніж у контрольній клітині (наприклад, у нераковій клітині), тоді цей зразок може бути класифікований як PD-L1-позитивний. Відповідно, у деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1, наприклад, антитіло проти PD-1 відповідно до винаходу (необов'язково у комбінації з однією або декількома протипухлинними речовинами) вводять пацієнтові, у якого є або визначено, що є PD-L1 - позитивний рак. Рак може являти собою, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC) - аденокарциному (ACA), NSCLC - плоскоклітинну карциному (SCC) або гепатоцелюлярну карциному (HCC).

У деяких варіантах здійснення у способи відповідно до винаходу входить використання антитіла проти PD-1, наприклад, антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, наприклад, у вигляді монотерапії, для лікування раку, який є PD-L1 - позитивним (або визначений як PD-L1 позитивний). У деяких варіантах здійснення рак являє собою рак товстої кишки (наприклад, з високим показником MSI), рак шлунку (наприклад, з високим показником MSI і/або EBV+), назофарингеальний рак NPC, рак шийки матки, рак молочної залози (наприклад, TN - рак молочної залози) та рак яєчників. У деяких варіантах здійснення рак являє собою NSCLC, меланому або HNSCC. У деяких варіантах здійснення антитіло проти PD-1 вводять у дозі, наприклад, 1, 3, 10 або 20 мг/кг.

Як показано, наприклад, у прикладі 4 даного винаходу, було виявлено, що при деяких видах раку шлунку з потрібним позитивним результатом на PD-L1/CD8/IFN- γ також виявлений позитивний результат у відношенні PIK3CA. Відповідно, у деяких варіантах здійснення рак можна лікувати молекулою антитіла проти PD-1 (необов'язково у комбінації з одним або

декількома імуномодуляторами, такими як молекула антитіла проти LAG-3, молекула антитіла проти TIM-3 або молекула антитіла проти PD-L1) та речовиною, яка інгібує PI3KCA. Приклади речовин цієї категорії описані у публікаціях Stein RC (September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237-48 та Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159-85.

Як показано, наприклад, у прикладі 4 даного винаходу, колоректальний рак (CRC), наприклад, у пацієнта, у якого є або визначено, що є колоректальний рак з високим показником MSI, можна лікувати за допомогою антитіла проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, мішенню якого є один або декілька з LAG-3, RNF43 та BRAF. Наприклад, ці види раку можна лікувати антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами, які націлені на один або декілька з LAG-3, PD-1, RNF43 та BRAF. У деяких варіантах здійснення один або декілька терапевтичних засобів включає імуномодулятори, такі як молекули антитіла проти LAG-3, а також протипухлинну речовину, зазначену у таблиці 7 або у переліку публікацій з таблиці 7. У винаході описані інгібітори LAG-3, наприклад, антитіла. Інгібування RNF43 можна здійснювати, наприклад, за допомогою антитіла, невеликої молекули (наприклад, 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетаміду (сполука A28)), siPHK або ліганду Rspo або його похідної. У винаході описані інгібітори BRAF (наприклад, вемурафеніб або дабрафеніб).

Як показано, наприклад, у прикладі 4 даного винаходу, пацієнт, у якого є (або визначено, що є) плоскоклітинний рак легені, може піддаватися лікуванню молекулою антитіла проти PD-1 у комбінації з терапевтичним засобом, мішенню якого є LAG-3, наприклад, молекулою антитіла проти LAG-3, та, необов'язково, однією або декількома протипухлинними речовинами, такими як протипухлинна речовина, зазначена у таблиці 7 або у переліку публікацій з таблиці 7.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт, у якого є (або визначено, що є) плоскоклітинний рак легені, може піддаватися лікуванню антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, мішенню якого є TIM-3, наприклад, антитілом проти TIM-3. У винаході описані інгібітори TIM-3, наприклад, антитіла.

Як показано, наприклад, у прикладі 4 даного винаходу, пацієнт, у якого є (або визначено, що є) рак щитовидної залози, може піддаватися лікуванню молекулою антитіла проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, мішенню якого є BRAF, та, необов'язково, у комбінації з одним або декількома імуномодуляторами, такими як молекула антитіла проти LAG-3, молекула антитіла проти TIM-3 та молекула антитіла проти PD-L1. У винаході описані інгібітори BRAF (наприклад, вемурафеніб або дабрафеніб), наприклад, як зазначено у таблиці 7 та у переліку публікацій з таблиці 7.

У деяких варіантах здійснення терапевтичні засоби відповідно до винаходу можна застосовувати для лікування пацієнта, у якого є (або визначено, що є) рак, пов'язаний з інфекцією, наприклад, з вірусною або бактеріальною інфекцією. Типові види раку включають рак шийки матки, анальний рак, асоційований з вірусом папіломи людини (ВПЛ) плоскоклітинний рак голови та шиї, ВПЛ-асоційовані папіломи стравоходу, HHV6-асоційовані лімфоми (асоційовані з герпес-вірусом 6 типу), EBV-асоційовані лімфоми (включаючи лімфому Беркітта), MALT-лімфому шлунку (асоційована зі слизовою шлунку лімфоїдна тканина), інші пов'язані з інфекціями MALT-лімфоми, гепатоцелюлярну карциному НСС та саркому Капоши.

У інших варіантах здійснення рак являє собою гематологічне злоякісне новоутворення або рак, що включає без обмеження лейкози або лімфоми. Наприклад, молекула антитіла проти PD-1 може застосовуватися для лікування раку та злоякісних пухлин, що включають без обмеження такі патології, як гострий лейкоз, що включає без обмеження, наприклад, В-клітинний гострий лімфолейкоз ("В-ГЛЛ"), Т-клітинний гострий лімфолейкоз ("Т-ГЛЛ"), гострий лімфолейкоз (ГЛЛ); один або декілька хронічних лейкозів, що включають без обмеження, наприклад, хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ); додаткові гематологічні ракові захворювання або гематологічні стани, що включають без обмеження, наприклад, такі як В-клітинний пролімфоцитарний лейкоз, бластна пухлина із плазмоцитоїдних дендритних клітин, лімфома Беркітта, дифузійна великоклітинна В-клітинна лімфома, фолікулярна лімфома, волосатоклітинний лейкоз, дрібноклітинна або великоклітинна фолікулярна лімфома, злоякісні лімфопроліферативні стани, MALT-лімфома, мантийноклітинна лімфома, лімфома маргінальної зони, множинна мієлома, мієлодисплазія та мієлодиспластичний синдром, неходжкінська лімфома, плазмабластична лімфома, пухлина із плазмоцитоїдних дендритних клітин, макроглобулінемія Вальденстрема та "передлейкози", які являють собою різномірну сукупність гематологічних станів, об'єднаних неефективною продукцією (або дисплазією) мієлоїдних клітин крові, і таке інше.

У одному варіанті здійснення рак вибраний з наступних видів: рак легені (наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC) (наприклад, NSCLC плоскоклітинного гістологічного типу, та/або неплоскоклітинного гістологічного типу, або NSCLC аденокарцинома)), меланома (наприклад, прогресуюча меланома), рак нирки (наприклад, нирково-клітинна карцинома, 5 наприклад, світлоклітинна нирково-клітинна карцинома), рак печінки, мієлома (наприклад, множинна мієлома), рак передміхурової залози, рак молочної залози (наприклад, рак молочної залози, при якому відсутня експресія одного, двох або всіх з рецепторів естрогену, рецепторів прогестерону або HER2/Neu, наприклад, потрійний негативний рак молочної залози), колоректальний рак, рак підшлункової залози, рак голови та шиї (наприклад, плоскоклітинна карцинома голови та шиї (HNSCC), анальний рак, гастроезофагальний рак, рак щитовидної 10 залози, рак шийки матки, лімфопроліферативна хвороба (наприклад, посттрансплантаційна лімфопроліферативна хвороба) або гематологічний рак, Т-клітинна лімфома, неходжкінська лімфома або лейкоз (наприклад, мієлолейкоз).

У іншому варіанті здійснення рак вибраний з карциноми (наприклад, прогресуючої або метастатичної), меланоми або карциноми легені, наприклад, недрібноклітинної карциноми легені.

У одному варіанті здійснення рак являє собою рак легені, наприклад, недрібноклітинний рак легені.

У іншому варіанті здійснення рак являє собою гепатокарциному, наприклад, прогресуючу гепатокарциному, без вірусної інфекції або з вірусною інфекцією, наприклад, з хронічним вірусним гепатитом.

У іншому варіанті здійснення рак являє собою рак передміхурової залози, наприклад, прогресуючий рак передміхурової залози.

Ще у одному варіанті здійснення рак являє собою мієлому, наприклад, множинну мієлому.

Ще у одному варіанті здійснення рак являє собою рак нирки, наприклад, нирково-клітинну карциному (RCC) (наприклад, метастатичний RCC або світлоклітинну нирково-клітинну карциному).

У одному варіанті здійснення рак являє собою меланому, наприклад, прогресуючу меланому. У одному варіанті здійснення рак являє собою прогресуючу або неоперабельну меланому, яка не реагує на інші види терапії. У інших варіантах здійснення рак являє собою меланому з мутацією BRAF (наприклад, з мутацією BRAF V600). У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять після лікування антитілом проти CTLA-4 (наприклад, іпілімумаб) з інгібітором BRAF (наприклад, вемурафеніб або дабрафеніб) або без цього інгібітору.

Способи та композиції, розкриті у винаході, є корисними для лікування метастатичних уражень, зв'язаних із згаданими вище видами раку.

Комбінування антитіла проти PD-1 із протипухлинними вакцинами

Молекули антитіла проти PD-1 можуть бути об'єднані з імуногенною речовиною, такою як ракові клітини, очищені пухлинні антигени (що включають рекомбінантні білки, пептиди та вуглеводні молекули), клітини та клітини, трансфіковані генами, що кодують імуностимулюючі цитокіни (He et al. (2004), J. Immunol. 173: 4919-28). Необмежуючі приклади можливих для застосування протипухлинних вакцин включають пептиди з антигенами меланоми, такі як пептиди gp100, антигени MAGE, Trp-2, MART1 та/або тирозинази, пухлинні клітини, трансфіковані для експресії цитокіну GM-CSF, вакцини на основі ДНК, вакцини на основі РНК та вакцини на основі вірусної трансдукції. Протипухлинна вакцина може бути профілактичною або терапевтичною.

Блокаду PD-1 можна поєднувати із протоколом вакцинації. Була розроблена множина стратегій для експериментів щодо вакцинації проти пухлин (див. Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; також див. Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in Devita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition). Відповідно до однієї зі згаданих стратегій, вакцини одержують із використанням аутологічних або алогенних пухлинних клітин. Було показано, що такі клітинні вакцини є найбільш ефективними після трансдукції пухлинних клітин для експресії гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF). Виявлено, що GM-CSF є потужним активатором презентації антигену для протипухлинної вакцинації (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43).

Блокаду PD-1 можна задіяти у комбінації з набором експресуємих у пухлині рекомбінантних білків та/або пептидів, з метою одержання імунної відповіді на ці білки. Звичайно імунна

система вважає ці білки власними антигенами, і тому проявляє до них толерантність. Пухлинний антиген може також включати білок теломерази, який необхідний для синтезу тіломерів хромосом та експресується при більш ніж 85 % ракових захворювань у людини та тільки у обмеженій кількості соматичних тканин (Kim, N et al. (1994) *Science* 266: 2011-2013). (Ці соматичні тканини можуть бути захищені від імунної атаки різними способами). Пухлинний антиген може також являти собою "нео-антигени", які експресуються у ракових клітинах завдяки соматичним мутаціям, що змінюють послідовність білку, або, що створюють злиті білки між двома неспорідненими послідовностями (а саме, ген *bcr-abl* у філадельфійській хромосомі), або ідіотип з В-клітинних пухлин.

Інші протипухлинні вакцини можуть включати білки з вірусів, причетних до людських ракових захворювань, такі як віруси папіломи людини (ВПЛ), віруси гепатиту (HBV та HCV), вірус герпесу саркоми Капоши (KHSV) та вірус Епштейна-Барра (EBV). Іншою формою пухлино-специфічного антигену, який можна використовувати у комбінації із блокадою PD-1, є очищені білки теплового шоку (HSP), виділені безпосередньо з пухлинної тканини. Ці білки теплового шоку містять фрагменти білків з пухлинних клітин, і такі HSP є високоефективними при доставці антиген-представляючих клітин для індукції протипухлинного імунітету (Suot, R & Srivastava, P (1995) *Science* 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) *Science* 278:117-120).

Дендритні клітини (DC) є потужними антиген-представляючими клітинами, які можуть бути використані для примірування антиген-специфічних відповідей. Дендритні клітини можуть бути отримані *ex vivo* та вводитися з різними білковими та пептидними антигенами, а також з екстрактами пухлинних клітин (Nestle, F. et al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Дендритні клітини також можуть піддаватися трансдукції генетичними способами, щоб вони експресували у тому числі і ці пухлинні антигени. Дендритні клітини також піддавали злиттю безпосередньо з пухлинними клітинами з метою імунізації (Kugler, A. Et al. (2000) *Nature Medicine* 6: 332-336). У якості способу вакцинації, DC-імунізація може бути ефективною у комбінації із блокадою PD-1, для індукції могутніших протипухлинних відповідей.

У деяких варіантах здійснення комбінація додатково включає інгібітор або активатор модулятору імунної контрольної точки (наприклад, інгібітор LAG-3 (наприклад, молекулу антитіла проти LAG-3), інгібітор PD-L1 (наприклад, молекулу антитіла проти PD-L1), модулятор TIM-3 (наприклад, TIM-3- активатор або інгібітор, наприклад, молекулу антитіла проти TIM-3), або інгібітор CTLA-4 (наприклад, антитіло проти CTLA-4), або будь-яку їхню комбінацію.

Блокаду PD-1 також можна комбінувати зі стандартним лікуванням раку. Блокада PD-1 може бути ефективною у комбінації з хіміотерапевтичними схемами. У цих випадках виникає можливість зменшення дози хіміотерапевтичного реагенту, що вводиться, (Mokyr, M. et al. (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). У деяких варіантах здійснення способи та композиції, описані у винаході, вводять у комбінації з однією або декількома з наступних методик: молекули інших антитіл, хіміотерапія, інша протипухлинна терапія (наприклад, протипухлинні засоби спрямованої дії або онколітичні засоби), цитотоксичні речовини, імунологічні терапевтичні засоби (наприклад, цитокини), хірургічне втручання та/або процедури опромінення. Приклади цитотоксичних речовин, які можуть бути введені у комбінації, включають протимікротрубочкові речовини, інгібітори топоізомерази, антиметаболіти, інгібітори мітозу, алкілюючі речовини, антрацикліни, алкалоїди барвінку, інтеркалюючі речовини, речовини, здатні порушувати шляхи сигнальної трансдукції, речовини, що сприяють апоптозу, інгібітори протеасоми та опромінення (наприклад, локальне або тотальне опромінення тіла).

Альтернативно, або у комбінації з вищевказаними комбінаціями, способи та композиції, описані у винаході, можна застосовувати у комбінації з одним або декількома з наступних засобів: імуномодулятор (наприклад, активатор коstimулюючої молекули або інгібітор інгібуючої молекули), вакцина, наприклад, терапевтична протиракова вакцина, або інші форми клітинної імунотерапії.

Нижче як приклад та без обмеження наведені комбінації та застосування молекул антитіл проти PD-1.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з модулятором коstimулюючої молекули або інгібуючої молекули, наприклад, коінгібуючого ліганду або рецептору.

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з модулятором, наприклад, з агоністом коstimулюючої молекули. У одному варіанті здійснення агоніст коstimулюючої молекули вибраний з наступних агоністів (таких як агоністичне антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, або розчинне злиття): OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1, (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAPFR, HVEM, CD7, CBET, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або ліганд CD83.

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 використовують у комбінації з коstimулюючою молекулою, наприклад, з агоністом, асоційованим з позитивним сигналом, що включає коstimуляторний домен з CD28, CD27, ICOS та GITR.

Приклади агоністів GITR (сімейного гену глюкокортикоїд-індукованого TNF рецептору) включають, наприклад, злиті білки GITR та антитіла проти GITR (наприклад, бівалентні антитіла проти GITR), такі як злитий білок GITR, описаний у наступних документах: патент США № 6111090, Європейський патент № 090505B1, патент США № 8586023, опубліковані заявки РСТ WO №№ 2010/003118 та 2011/090754, або антитіла проти GITR, описані, наприклад, у наступних документах: патент США № 7025962, Європейський патент № 1947183B1, патент США № 7812135, патент США № 8388967, патент США № 8591886, Європейський патент № EP 1866339, опубліковані заявки РСТ № WO 2011/028683, РСТ № WO 2013/039954, РСТ № WO 2005/007190, РСТ № WO 2007/133822, РСТ № WO 2005/055808, РСТ № WO 99/40196, РСТ № WO 2001/03720, РСТ № WO 99/20758, РСТ № WO 2006/083289, РСТ WO № 2005/115451, патент США № 7618632 та опублікована заявка РСТ № WO 2011/051726. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором інгібуючої молекули точки імунного контролю. Фахівцям у даній галузі слід розуміти, що термін "точка імунного контролю" означає групу молекул на поверхні CD4- та CD8- Т-клітин. Ці молекули можуть ефективно слугувати як "гальма" для понижувальної модуляції або пригнічення протипухлинної імунної відповіді. Молекули точки імунного контролю включають без обмеження білок програмувальної смерті 1 (PD-1), цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, LAG-3 та TIM-3, які прямо інгібують імунні клітини. Корисні у способах відповідно до винаходу імунотерапевтичні засоби, які можуть виступати як інгібітори точки імунного контролю, включають без обмеження інгібітори PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CEACAM (наприклад, CEACAM-1 та/або CEACAM-5) та/або TGFR-бета. Інгібування інгібуючої молекули може здійснюватися шляхом інгібування на рівні ДНК, РНК або білку. У варіантах здійснення можна використовувати інгібуючу нуклеїнову кислоту (наприклад, dsРНК (дволанцюгову РНК), siРНК (невелику інтерферуючу РНК) або shРНК (коротку шпилькову РНК)) для інгібування експресії інгібуючої молекули. У інших варіантах здійснення інгібітор інгібуючого сигналу являє собою поліпептид, наприклад, розчинний ліганд, або антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який зв'язується з інгібуючою молекулою.

У одному варіанті здійснення інгібітор являє собою розчинний ліганд (наприклад, CTLA-4-Ig або TIM-3-Ig), або антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з PD-L1, PD-L2 або CTLA4. Наприклад, молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити у комбінації з антитілом проти CTLA-4, наприклад, із препаратом іпілімумаб, наприклад, для лікування раку (наприклад, раку, вибраного з меланоми, наприклад, метастатичної меланоми, раку легені, наприклад, недрібноклітинної карциноми легені, або раку передміхурової залози). Приклади антитіла проти CTLA4 включають Трємелімумаб (моноклональне антитіло IgG2, отримане від компанії Pfizer, раніше відоме як тицилімумаб, CP-675206), та іпілімумаб (антитіло проти CTLA-4, також відоме як MDX-010, CAS № 477202-00-9). У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять після лікування, наприклад, після лікування меланоми антитілом проти CTLA4 (наприклад, препаратом іпілімумаб) без інгібітору BRAF або з інгібітором BRAF (наприклад, з вемурафенібом або дабрафенібом). Можливі для застосування дози, включають, як приклад, дозу молекули антитіла проти PD-1, що становить приблизно від 1 до 10 мг/кг, наприклад, 3 мг/кг, та дозу антитіла проти CTLA, такого як іпілімумаб, що становить приблизно 3 мг/кг.

Імунні інгібуючі молекули, наприклад, PD-1 та LAG-3, можуть здійснювати регуляцію, наприклад, синергічну регуляцію Т-клітинної функції, що сприяє вислизанню пухлинних клітин від імуннологічного нагляду. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 або його антигензв'язуючим фрагментом. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти TIM-3 або його антигензв'язуючим фрагментом. У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з антитілом проти LAG-3 та антитілом проти TIM-3, або їх антигензв'язуючим фрагментом. Комбінація антитіл відповідно до винаходу може вводитися окремо, наприклад, у вигляді окремих антитіл, або у вигляді зв'язаних між собою антитіл, таких як молекули біспецифічного або триспецифічного антитіла. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM (наприклад, з інгібітором CEACAM-1, CEACAM-3 та/або CEACAM-5), наприклад, з молекулою антитіла проти CEACAM. У іншому варіанті молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM-1, наприклад, з молекулою антитіла проти CEACAM-1. У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації з інгібітором CEACAM-5, наприклад, з

молекулою антитіла проти CEACAM-5. У одному варіанті здійснення вводять біспецифічне антитіло, яке включає молекулу антитіла проти PD-1 та антитіло проти TIM-3 або проти LAG-3, або їх антигензв'язуючий фрагмент. У деяких варіантах здійснення комбінація антитіл, згаданих у винаході, використовується для лікування раку, наприклад, раку, згаданого у винаході (наприклад, солідної пухлини). Ефективність вищевказаних комбінацій може бути протестована на тваринних моделях, відомих у даній галузі. Наприклад, тваринні моделі для тестування синергетичної дії антитіл проти PD-1 та проти LAG-3, описані, наприклад, авторами Woo et al. (2012) *Cancer Res.* 72 (4): 917-27).

У одному варіанті здійснення інгібітор CEACAM (наприклад, CEACAM-1 та/або CEACAM-5) являє собою молекулу антитіла проти CEACAM. Без зв'язку з якою-небудь теорією, CEACAM-1 був описаний як ліганд та партнер TIM-3 (див., наприклад, WO 2014/022332). Комбінація антитіл проти TIM-3 та проти CEACAM-1 проявляє синергетичний ефект *in vivo*, виявлений у моделях пухлинного ксенотрансплантату (див., наприклад, WO 2014/022332). Передбачається, що у пухлині задіяний CEACAM-1 або CEACAM-5 для інгібування імунної системи, як описано, наприклад, у публікаціях Markel et al. *J Immunol.* 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. *J Immunol.* 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. *Immunology.* 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. *Mol Cancer Ther.* 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. *J. Immunol.* 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. *Plos One.* 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529. Таким чином, інгібітори CEACAM можна застосовувати разом з іншими імуномодуляторами, описаними у винаході (наприклад, з інгібіторами PD-1 або TIM-3) для посилення імунної відповіді проти раку, наприклад, меланоми, раку легені (наприклад, NSCLC), раку сечового міхура, товстої кишки або раку яєчників, або інших видів раку, згаданих у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор CEACAM являє собою антитіло проти CEACAM-1, як описано у заявках WO 2010/125571, WO 2013/82366 та WO 2014/022332, наприклад, моноклональне антитіло 34B1, 26H7 та 5F4 або їх рекомбінантну форму, як описано, наприклад, у заявках US 2004/0047858, US 7132255 та WO 99/52552. У інших варіантах здійснення антитіло проти CEACAM являє собою молекулу антитіла проти CEACAM-1 та/або молекулу антитіла проти CEACAM-5, як описано, наприклад, у заявках WO 2010/125571, WO 2013/054331 та US 2014/0271618.

У деяких варіантах здійснення імунні молекули, що інгібують PD-1 та LAG-3 (наприклад, молекули антитіл), вводять у комбінації одну з іншою, наприклад, для лікування раку. У деяких варіантах здійснення пацієнт є пацієнтом, у якого спостерігається прогресування (наприклад, виявлений ріст пухлини) у ході лікування інгібітором PD-1 (наприклад, молекулою антитіла відповідно до винаходу) та/або інгібітором PD-L1 (наприклад, молекулою антитіла). У деяких варіантах здійснення триває лікування молекулою антитіла проти PD-1 та/або молекулою антитіла проти PD-L1, та до зазначеного лікування додається імунна молекула, що інгібує LAG-3 (наприклад, антитіло).

У деяких варіантах здійснення імунні молекули, що інгібують PD-1 та TIM-3 (наприклад, молекули антитіл) вводять у комбінації одну з іншою, наприклад, для лікування раку. У деяких варіантах здійснення пацієнт є пацієнтом, у якого спостерігається прогресування (наприклад, виявлений ріст пухлини) у ході лікування інгібітором PD-1 (наприклад, молекулою антитіла відповідно до винаходу) та/або інгібітором PD-L1 (наприклад, молекулою антитіла). У деяких варіантах здійснення триває лікування молекулою антитіла проти PD-1 та/або молекулою антитіла проти PD-L1, та до зазначеного лікування додається імунна молекула, що інгібує TIM-3 (наприклад, антитіло).

У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у комбінації із цитокіном, таким як інтерлейкін-21, інтерлейкін-2, інтерлейкін-12 або інтерлейкін-15. У деяких варіантах здійснення комбінацію молекули антитіла проти PD-1 та цитокіну, згаданого у винаході, застосовують для лікування раку, наприклад, раку, згаданого у винаході (наприклад, солідної пухлини або меланоми).

Приведені як приклад та без обмеження, імуномодулятори, які можуть застосовуватися у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, включають, наприклад, афутузумаб (Roche®); Пегфілграстим (Неуласта/Neulasta®); леналідомід (CC-5013, Ревлімід®); талідомід (Таломід®), актимід (CC4047); та цитокіни, наприклад, IL-21 або IRX-2 (суміш людських цитокінів, що включають інтерлейкін 1, інтерлейкін-2 та інтерферон γ , CAS 951209-71-5, отриманий від IRX Therapeutics).

У інших варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з інгібітором індоламін-пірол-2,3 діоксигенази (IDO) (наприклад, INCB24360) у суб'єкта з прогресуючим або метастатичним раком (наприклад, у хворого на метастатичний та рецидивуючий рак NSCL).

У інших варіантах здійснення молекули антитіла проти PD-1 вводять суб'єктові у комбінації з однією або декількома з нижчеперелічених методик (наприклад, перед, одночасно або після): трансплантація кісткового мозку, Т-клітинна абляційна терапія із застосуванням хіміотерапевтичних засобів, таких як флударабін, зовнішня дистанційна променева терапія (XRT), введення циклофосфаміду та/або антитіл, таких як OKT3 або Кампат/CAMPATH. У одному варіанті здійснення молекули антитіла проти PD-1 вводять після В-клітинної абляційної терапії, наприклад, після застосування речовин, що реагують із CD20, таких як Ритуксан. Наприклад, у одному варіанті здійснення пацієнти можуть проходити стандартне лікування високодозною хіміотерапією з наступною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові. У деяких варіантах здійснення після трансплантації пацієнтам вводять молекули антитіла проти PD-1. У додатковому варіанті здійснення молекули антитіла проти PD-1 вводять до або після хірургічного втручання.

Іншим прикладом комбінованого застосування є антитіла проти PD-1 у комбінації з декарбазином для лікування меланоми. Без зв'язку з конкретною теорією, вважається, що комбіноване застосування блокади PD-1 та хіміотерапії сприяє загибелі клітин, що є наслідком цитотоксичної дії більшості хіміотерапевтичних сполук, яка може викликати підвищення рівня пухлинного антигену у шляху презентації антигену. Інші методики комбінованого лікування, які можуть приводити до ефекту синергії із блокадою PD-1 за допомогою загибелі клітин, являють собою опромінення, хірургічне втручання та гормональну депривацію. При кожному із цих протоколів у організмі-хазяїні створюється джерело пухлинного антигену. У комбінації із блокадою PD-1 можуть також застосовуватися інгібітори ангиогенезу. Інгібування ангиогенезу призводить до загибелі пухлинних клітин, які можуть доставляти пухлинний антиген у шлях презентації антигену.

Антитіла, що блокують PD-1, можна також застосовувати у комбінації з біспецифічними антитілами. Біспецифічні антитіла можна використовувати для націлювання двох окремих антигенів. Наприклад, біспецифічні антитіла проти Fc-рецептору/ проти пухлинного антигену (наприклад, Her-2/Neu) застосовуються для націлювання макрофагів у місце локалізації пухлини. Це націлювання може більш ефективно активувати пухлино-специфічні реакції. Плече Т-клітини із цих реакцій буде посилене шляхом застосування блокади PD-1. Альтернативно, антиген може бути доставлений безпосередньо у дендритні клітини за допомогою біспецифічних антитіл, які зв'язуються з пухлинним антигеном та специфічним маркером клітинної поверхні дендритних клітин.

Існує широка різноманітність механізмів вислизання пухлини від імунологічного нагляду. Багато із цих механізмів можуть бути переборені шляхом інактивації білків, які експресуються пухлинами та є імунодепресивними. До них відносяться, серед інших, трансформуючий фактор росту TGF-бета (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200) та ліганд Fas (Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365). Антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти проти кожної зі згаданих молекул можуть бути використані у комбінації з антитілом проти PD-1, щоб виявити протидію ефектам імуносупресивної речовини та поліпшити протипухлинні імунні реакції організму-хазяїна.

Інші антитіла, які можна використовувати для активації імунної відповіді у хазяїна, можуть застосовуватися у комбінації з антитілом проти PD-1. У їхнє число входять молекули на поверхні дендритних клітин (DC), які активують функцію DC та презентацію антигену. Антитіла проти CD40 здатні ефективно замінити дію Т-клітин - хелперів (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478) та можуть бути використані у комбінації з антитілами проти PD-1 (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40). Антитіла проти Т-клітинних коstimуляторних молекул, такі як CTLA-4, OX-40 (Weinberg, A. Et al. (2000) Immunol. 164: 2160-2169) (наприклад, патент США № 5811097), 4-1BB (Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997) та ICOS (Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266) також можуть створювати підвищені рівні активації Т-клітин.

Додатковий ілюстративний стандарт медичної допомоги описаний у розділі за назвою "Види комбінованого лікування" нижче.

У всіх описані у винаході способи блокаду PD-1 можна комбінувати з іншими видами імунотерапії, такими як введення цитокину (наприклад, інтерферонів, GM-CSF, G-CSF, IL-2, IL-21), або лікування біспецифічними антитілами, результатом якого є підвищення презентації пухлинних антигенів (див. Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123).

Способи введення молекул антитіла відомі у даній галузі та описані нижче. Підходящі дози використовуваних молекул залежать від віку та маси суб'єкта та конкретного використовуваного лікарського засобу. Дози та схеми лікування молекулою антитіла проти PD-1 можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1

вводять шляхом ін'єкції (наприклад, підшкірно або внутрішньовенно) у дозі приблизно від 1 до 30 мг/кг, наприклад, приблизно від 5 до 25 мг/кг, приблизно від 10 до 20 мг/кг, приблизно від 1 до 5 мг/кг або приблизно 3 мг/кг. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 1 мг/кг, приблизно 3 мг/кг або 10 мг/кг, приблизно 20 мг/кг, приблизно 30 мг/кг або приблизно 40 мг/кг. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 1 до 3 мг/кг або приблизно від 3 до 10 мг/кг. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 0,5 до 2, від 2 до 4, від 4 до 5, від 5 до 15 або від 5 до 20 мг/кг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від одного разу на тиждень до одного разу кожні 2, 3 або 4 тижні. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять у дозі приблизно від 10 до 20 мг/кг кожні два тижні.

Молекули антитіл можуть бути використані у некон'югованих формах або у кон'югації із другою речовиною, наприклад, із цитотоксичним лікарським засобом, радіоізотопом або білком, наприклад, з білковим токсином або вірусним білком. Цей спосіб включає: введення суб'єктові, який потребує такого лікування, молекули антитіла, у вигляді єдиної молекули або кон'югованої із цитотоксичним лікарським засобом. Молекули антитіл можуть бути використані для доставки різних терапевтичних засобів, наприклад, цитотоксичного компоненту, наприклад, лікарського засобу, радіоізотопу, молекул рослинного, грибкового або бактеріального походження, або біологічних білків (наприклад, білкових токсинів) або часток (наприклад, рекомбінантних вірусних часток, наприклад, за допомогою білку вірусної оболонки) або їх суміші.

Додаткові види комбінованого лікування

Молекула антитіла проти PD-1 може застосовуватися у комбінації з іншими видами лікування. Наприклад, комбіноване лікування може включати композицію відповідно до даного винаходу у єдиній рецептурі та/або що вводиться разом з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, наприклад, з однією або декількома протипухлинними речовинами, цитотоксичними або цитостатичними речовинами, гормональною терапією, вакцинами та/або іншими видами імунотерапії. У інших варіантах здійснення молекули антитіла вводять у комбінації з іншими методиками лікування, що включають хірургічне втручання, променеву терапію, кріохірургію та/або термотерапію. Ці види комбінованого лікування можуть мати перевагу у плані використання більш низьких доз терапевтичних засобів, що вводяться, щоб уникнути можливих ускладнень або токсичних ефектів, пов'язаних з різними видами монотерапії.

Вираз "у комбінації з" не означає, що лікування або терапевтичні засоби повинні застосовуватися одночасно та/або бути у єдиній рецептурі для спільної доставки, хоча такі способи доставки входять у обсяг даного винаходу. Молекули антитіла проти PD-1 можна вводити одночасно, перед або після одного або декількох інших додаткових видів лікування або терапевтичних засобів. Молекулу антитіла проти PD-1 та іншу речовину або терапевтичний протокол можна застосовувати у будь-якому порядку. Загалом, кожна речовина буде вводитися у дозі та/або у відповідності зі схемою введення, встановленою для цієї речовини. Також, слід розуміти, що додатковий терапевтичний засіб, використовуваний у цій комбінації, можна вводити спільно у єдиній композиції або вводити окремо у різних композиціях. Загалом, передбачається, що додаткові терапевтичні засоби, використовувані у комбінації, можна застосовувати у концентрації, яка не перевищує рівні концентрації у випадку їх роздільного застосування. У деяких варіантах здійснення рівні концентрації, використовувані у комбінації, будуть нижче, ніж при роздільному застосуванні.

У деяких варіантах здійснення молекули антитіла проти PD-1, описані у винаході, вводять у комбінації з одним або декількома іншими інгібіторами PD-1, PD-L1 та/або PD-L2, відомими у даній галузі. Антагоніст може являти собою антитіло, його антигензв'язуючий фрагмент, імуноадгезин, злитий білок або олігопептид. У деяких варіантах здійснення інше антитіло проти PD-1 вибране з MDX-1106, Merck 3475 або CT-011. У деяких варіантах здійснення інгібітор PD-1 являє собою імуноадгезин (наприклад, імуноадгезин, що містить позаклітинну або PD-1 – зв'язуючу частину PD-L1 або PD-L2, злику з константною областю (наприклад, Fc-область послідовності імуноглобуліну). У деяких варіантах здійснення інгібітором PD-1 є AMP-224. У деяких варіантах здійснення інгібітором PD-L1 є антитіло проти PD-L1. У деяких варіантах здійснення анти-PD-L1 зв'язуючий антагоніст обраний з YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C або MDX-1105. MDX-1105, також відоме як BMS-936559, являє собою антитіло проти PD-L1, описане у WO2007/005874. Антитіло YW243.55.S70 (послідовності варіабельної області важкого та легкого ланцюгу SEQ ID NO: 20 та 21, відповідно) являє собою антитіло проти PD-L1, описане у WO 2010/077634.

MDX-1106, також відоме як MDX-1106-04, ONO-4538 або BMS-936558, являє собою антитіло проти PD-1, описане у WO2006/121168. Антитіло Merck-3475, також відоме як MK-3475 або

SCH-900475, являє собою антитіло проти PD-1, описане у WO2009/114335. Підилізумаб (CT-011; Cure Tech) являє собою гуманізоване IgG1k моноклональне антитіло, яке зв'язується з PD-1. Підилізумаб та інші гуманізовані моноклональні антитіла проти PD-1 описані у WO2009/101611. У інших варіантах здійснення антитіло проти PD-1 являє собою пемролізумаб.

- 5 Пемролізумаб (торгова назва: Кейтруда/Keytruda, раніше відоме як ламбролізумаб, також має назву MK-3475) описаний, наприклад, у публікації Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune, наприклад, розкритий у WO2010/027827 та WO2011/066342), являє собою PD-L2 Fc-злитий розчинний рецептор, який блокує взаємодію між PD-1 та B7-H1. Інші антитіла проти PD-1 включають AMP 514 (Amplimmune), серед іншого, наприклад, антитіла проти PD-1, розкриті у патентах США US 8609089, US 2010028330 та/або US 20120114649.

- 10 У деяких варіантах здійснення іншим антитілом проти PD-1 є MDX-1106. Альтернативні назви для MDX-1106 включають MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 або Ніволумаб. У деяких варіантах здійснення антитілом проти PD-1 є Ніволумаб (реєстраційний номер CAS: 946414-94-4). Ніволумаб (що також називається BMS-936558 або MDX1106, Bristol-Myers Squibb) являє собою повністю людське моноклональне антитіло IgG4 людини, яке специфічно блокує PD-1. Ніволумаб (клон 5C4) та інші людські моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з PD-1, описані у патентах US 8008449 та WO2006/121168. Ламбролізумаб (що також називається пемролізумабом або MK03475; Merck) являє собою гуманізоване моноклональне IgG4-антитіло, яке зв'язується з PD-1. Пемролізумаб та інші гуманізовані антитіла проти PD-1 описані у патентах US 8354509 та WO2009/114335. MDPL3280A (Genentech/Roche) являє собою людське Fc-оптимізоване IgG1 моноклональне антитіло, яке зв'язується з PD-L1. MDPL3280A та інші людські моноклональні антитіла проти PD-L1 розкриті у патенті США № 7943743 та у опублікованій патентній заявці США № 20120039906. У число інших анти-PD-L1 зв'язуючих речовин входять YW243.55.S70 (варіабельні області важкого та легкого ланцюгу показані у SEQ ID NO: 20 та 21, див. WO2010/077634) та MDX-1105 (також відоме як BMS-936559, та наприклад, анти-PD-L1 зв'язуючі речовини, розкриті у WO2007/005874).

Види лікування раку

- Ілюстративні комбінації молекул антитіла проти PD-1 (у якості єдиного засобу або у комбінації з іншими стимулюючими речовинами) та стандартом лікування раку, включають щонайменше наступне.

- У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, використовується у комбінації зі стандартом лікування раку - хіміотерапевтичною речовиною, що включає без обмеження анастрозол (Аримідекс®), бікалутамід (Касодекс®), блеоміцин сульфат (Бленоксан®), бусульфан (мілеран®), бусульфан ін'єкції (Бузилвекс®), капецитабін (Кселода®), N4-пентоксикарбоніл-5-дезоксид-5-фторцитидин, карбоплатин (Параплатин®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Лейкеран®), цисплатин (Платинол®), кладрибін (Леустатин®), циклофосфамід (Цитоксан® або Неосар®), цитарабін, цитозин арабінозид (цитозар-U®), цитарабін у ліпосомах для ін'єкцій (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиноміцин (актиноміцин D, Космеган), даунорубіцин гідрохлорид (Церубідин®), даунорубіцин цитрат у ліпосомах для ін'єкцій (Дауноксом®), дексаметазон, доцетаксел (Таксотер®), доксорубіцин гідрохлорид (адриаміцин®, Rubex®), етопозид (Вепезид®), флударабін фосфат (Флудара®), 5-фторурацил (Адрицил®, Ефудекс®), флутамід (Еулексин®), тезацитибін, гемцитабін (дифтордеоксицитидин), гідроксисечовину (Гідреа®), ідарубіцин (Ідаміцин®), іфосфамід (IFEX®), іринотекан (Камтозар®), L-аспарагіназу (ELSPAR®), лейковорин кальцію, мелфалан (Алкеран®), 6-меркаптопурин (Пуринетол®), метотрексат (Фолекс®), мітоксантрон (Новантрон®), Мілотарг, паклітаксел (Таксол®), Phoenix (Ітрій90/MX-DTPA), пентостатин, поліфепросан 20 з кармустином, імплантат (Гліадел®), тамоксифен цитрат (Нолвадекс®), теніпозид (Вумон®), 6-тіогуанін, тіотеп, тирапазамін (Тиразон®), топотекан гідрохлорид для ін'єкцій (Гікамтин®), вінбластин (Велбан®), вінкрисдин (Онковін®), вінорелбін (Навелбін®), ібрутиніб, іделалісіб та брентуксимаб ведотин.

- Алкілюючі речовини включають, як приклад та без обмеження, мустаргени, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини та триазени: урацил мустард (Аміноурацил мустард®, Хлортамінацил®, Деметилдопан®, Десметилдопан®, Гемантамін®, Нордопан®, Урацил нітроген мустард®, Урацилост®, Урацилмостаза®, Урамустин/Uramustin®, Урамустин/Uramustine®), Хлорметин (Мустарген®), циклофосфамід (Cytoxan®, Неосар®, Клафен®, Ендоксан®, Процитокс®, Ревіммун™), іфосфамід (Мітоксана®), мелфалан (Алкеран®), хлорамбуцил (Лейкеран®), піпоброман (Амедел/Amedel®, Верцит/Vercyte®), триетиленмеламін (Гемел/Hemel®, Гексален®, Гексастат®), триетилентіофосфорамін,

Темозоламід (Темодар®), тіотепа (Тіоплекс®), Бусульфан (Бузилвекс®, Мілеран®), Кармустин (BiCNU®), ломустин (СееNU®), Стрептозоцин (Занозар®) та Дакарбазин (DTIC-Dome®). Додаткові ілюстративні алкілюючі речовини включають без обмеження оксаліплатин (Елоксатин®), Темозоламід (Темодар® та Темодал®), Дактиноміцин (також відомий як актиноміцин-D, Космеген®), Мелфалан (також відомий як L-PAM, L-сарколізин та фенілаланін мустард, Алкеран®), Алтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), Гексален®), Кармустин (BiCNU®), Бендамустин (Треанда®), Бусульфан (Бузилвекс® та Мілеран®), Карбоплатин (Параплатин®), Ломустин (також відомий як CCNU, СееNU®), Цисплатин (також відомий як CDDP, Платинол® та Платинол®-AQ), Хлорамбуцил (Лейкеран®), Циклофосфамід (Цитоксан® та Неосар®), Дакарбазин (також відомий як DTIC, DIC та імідазол карбоксамід, DTIC-Dome®), Алтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), Гексален®), Іфосфамід (Іфлекс®), Преднумустин, Прокарбазин (Матулан®), Мехлоретамін (також відомий як мустарген, мустин та мехлоретамін гідрохлорид, Мустарген®), Стрептозоцин (Занозар®), Тіотепа (також відомий як тіофосфамід, TESPА та TSPA, Тіоплекс®), Циклофосфамід (Ендоксан®, Цитоксан®, Неосар®, Поцитокс®, Ревіммун®) та Бендамустин гідрохлорид (Треанда®).

Приклади антрациклінів включають, наприклад, доксорубіцин (Адріаміцин® та Рубекс®), блеоміцин (леноксан®), даунорубіцин (даорубіцин гідрохлорид, дауноміцин та рубідоміцин гідрохлорид, Церубидин®), ліпосомальний даунорубіцин (даунорубіцин цитрат у ліпосомах, DaunoXome®), мітоксантрон (DHAD, Новантрон®), епірубіцин (Елленс™), ідаруцибін (ідаміцин®, ідаміцин PFS®), мітоміцин С (Мутаміцин®), гелданаміцин, гербіміцин, равідоміцин та дезацетилправідоміцин.

Приклади алкалоїдів барвінку, які можна застосовувати у комбінації з молекулами антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (такими як молекула антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), включають без обмеження вінорелбін тартрат (Навелбін®), вінкристин (Онковін®) та Віндезин (Елдизин®), вінбластин (також відомий як вінбластин сульфат, вінкалейкобластин та VLB, Алкабан-AQ® та Велбан®) та вінорелбін (Навелбін®).

Приклади інгібіторів протеосоми, які можна застосовувати у комбінації з молекулами антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), включають без обмеження бортезоміб (Велкад®), карфілзоміб (PX-171-007, (S)-4-метил-N-(((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-іл)-1-оксопентан-2-іл)-аміно)-1-оксо-3-фенілпропан-2-іл)-2-((S)-2-(2-морфолінацеамідо)-4-фенілбутанамідо)-пентанамід), маризоміб (NPI-0052), іксазоміб цитрат (MLN-9708), деланзоміб (CEP-18770) та О-метил-N-[(2-метил-5-тіазоліл)карбоніл]-L-серіл-О-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксираніл]-2-оксо-1-(фенілметил)етил]-L-серінамід (ONX-0912).

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, застосовується у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), у комбінації з інгібітором тирозинкінази (наприклад, інгібітором рецептору тирозинкінази (RTK)). Інгібітор тирозинкінази, як приклад та без обмеження, включає інгібітор шляху епідермального фактору росту (EGF) (наприклад, інгібітор рецептору епідермального фактору росту (EGFR), інгібітор шляху фактору росту ендотелію судин (VEGF) (наприклад, інгібітор рецептор фактору росту ендотелію судин (VEGFR) (наприклад, інгібітор VEGFR-1, інгібітор VEGFR-2, інгібітор VEGFR-3)), інгібітор шляху тромбоцитарного фактору росту (PDGF), (наприклад, інгібітор рецептору тромбоцитарного фактору росту (PDGFR) (наприклад, інгібітор PDGFR-β)), інгібітор RAF-1, інгібітор KIT та інгібітор RET. У деяких варіантах здійснення протипухлинний засіб використовується у комбінації з інгібітором hedgehog, вибраним з групи, що складається з наступних препаратів: акситиніб (AG013736), бозутиніб (SKI-606), цедираніб (Рецентин™, AZD2171), дазатиніб (Сприцел®, BMS-354825), ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Іресса®), іматиніб (Глівек®, CGP57148B, STI-571), лапатиніб (Тикерб®, Тиверб®), лестауртиніб (CEP-701), нератиніб (HKL-272), нілотиніб (Тасигна®), семаканіб (семаксаніб, SU5416), сунітиніб (Сутент®, SU11248), тоцераніб (Палладіа®), вандетаніб (Зактима®, ZD6474), ваталініб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Ербітукс®), панітумумаб (Вектибікс®), ранібізумаб (Луцентис®), нілотиніб (TASIGNA®), сорафеніб (Нексавар®), алемтузумаб (Кампат®), гемтузумаб озогаміцин (Мілотарг®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довітиніб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-

777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (Варгатеф®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, тизованіб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, XL228, AEE788, AG-490, ACT-6, BMS-599626, CUDC-101, PD153035, пелітиніб (EKB-569), вандатеніб (зактима), WZ3146, WZ4002, WZ8040, ABT-869 (лініфаніб), AEE788, AP24534 (понатиніб), AV-951 (тивозаніб), акситиніб, BAY 73-4506 (регорафеніб), бриваніб аланінат (BMS-582664), бриваніб (BMS-540215), цедираніб (AZD2171), CHIR-258 (довітиніб), CP 673451, CYC116, E7080, Ki8751, мазитиніб (AB1010), MGCD-265, мотесаніб дифосфат (AMG-706), MP-470, OSI-930, Пазопаніб гідрохлорид, PD173074, сорафеніб тозилат (Bay 43-9006), SU 5402, TSU-68 (SU6668), ваталініб, XL880 (GSK1363089, EXEL-2880). Вибрані інгібітори тирозинкінази вибрані з сунітинібу, ерлотинібу, гефітинібу або сорафенібу.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти 3-TIM), застосовується у комбінації з інгібіторами рецептору фактору росту ендотелію судин (VEGF), що включають без обмеження Бевацизумаб (Авастин®), акситиніб (Інліта®), бриваніб аланінат (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси)пропан-2-іл)2-амінопропаноат), сорафеніб (Нексавар®), Пазопаніб (Вотриєнт®), Сунітиніб малат (Сутент®), Цедираніб (AZD2171, CAS 288383-20-1), Варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-83-4), Форетиніб (GSK1363089), Телатиніб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5), Апатиніб (YN968D1, CAS 811803-05-1), Іматиніб (Глівек), Понатиніб (AP24534, CAS 943319-70-8), Тивозаніб (AV951, CAS 475108-18-0), Регорафеніб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7), Ваталініб дигідрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0), Бриваніб (BMS-540215, CAS 649735-46-6), Вандетаніб (Капрелса® або AZD6474), Мотесаніб дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигідро-3,3-диметил-1H-індол-6-іл)-2-[(4-піридинілметил)аміно]-3-піридинкарбоксамід, описаний у опублікованій заявці PCT WO 02/066470), Довітиніб дилактат (TKI258, CAS 852433-84-2), Лінфаніб (ABT869, CAS 796967-16-3) Кабозантиніб (XL184, CAS 849217-68-1), Лестауртиніб (CAS 111358-88-4), N-[5-[[[5-(1,1-диметилетил)-2-оксазоліл]метил]тіо]-2-тіазоліл]-4-піперидин-карбоксамід (BMS38703, CAS 345627-80-7), (3R, 4R)-4-аміно-1-((4-((3-метоксифеніл)-аміно)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)метил)піперидин-3-ол (BMS690514), N-(3,4-дихлор-2-фторфеніл)-6-метокси-7-[[[3α,5β,6α]-октагідро-2-метилциклопента[с]пірол-5-іл]метокси]-4-хіназолінамін (XL647, CAS 781613-23-8), 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-піридиніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іл]аміно]-N-[3-(трифторметил)феніл]-бензамід (BHG712, CAS 940310-85-0) та Афліберцепт (Eylea®).

Приклади антитіла проти VEGF включають без обмеження моноклональне антитіло, яке зв'язується з тим же епітопом, що і моноклональне антитіло проти VEGF A4.6.1, яке продукується гібридомою ATCC HB 10709; рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти VEGF, створене, як описано у публікації Presta et al. (1997), Cancer Res. 57: 4593-4599. У одному варіанті здійснення антитіло проти VEGF являє собою бевацизумаб (BV), також відомий як rhMab VEGF або Авастин®. Цей препарат містить мутантні каркасні області людського IgG1 та антигензв'язуючі визначальні комплементарні області з мишачого моноклонального антитіла проти hVEGF A.4.6.1, яке блокує зв'язування людського VEGF з його рецепторами. Бевацизумаб та інші гуманізовані антитіла проти VEGF додатково описані у патенті США № 6884879, опублікованому 26 лютого 2005 року. Додаткові антитіла включають антитіла серії G6 або B20 (наприклад, G6-31, B20-4.1), як описано у опублікованій заявці PCT WO2005/012359, опублікованій заявці PCT WO2005/044853, та зміст цих патентних заявок спеціально включений у опис як посилення. Інформацію про додаткові антитіла можна знайти у патентах США №№ 7060269, 6582959, 6703020, 6054297, WO 98/45332, у патентах WO 96/30046, WO94/10202, EP 0666868B1, опублікованих заявках на патент США №№ 2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409 і 20050112126, та у публікації Popkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004). У число інших антитіл входять антитіла, які зв'язуються з функціональним епітопом на людському VEGF, що містить залишки F17, M1 8, D19, Y21, Y25, Q89, 191, K1 01, E1 03 та C104, або, альтернативно, що містить залишки F17, Y21, B22, Y25, D63, 183 та Q89.

У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), застосовується у комбінації з інгібітором PI3K. У одному варіанті здійснення інгібітором PI3K є інгібітор дельта- та гамма-ізоформи PI3K. Приклади інгібіторів PI3K, які можуть бути використані у комбінації, описані, наприклад, у WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556, та являють собою GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147,

XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886 та подвійний інгібітор PI3K (наприклад, Novartis BEZ235).

У деяких варіантах здійснення молекули антитілу проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитілу проти LAG-3, проти PD-L1 або проти 3-TIM), застосовуються у комбінації з інгібітором mTOR, наприклад, з одним або декількома інгібіторами mTOR, вибраними з однієї або декількох наступних речовин: рапаміцин, темсіролімус (Торисел®), AZD8055, BEZ235, BGT226, XL765, PF-4691502, GDC0980, SF1126, OSI-027, GSK1059615, KU-0063794, WYE-354, Паломід 529 (P529), PF-04691502 або PKI-587, ридафоролімус (офіційна назва деферолімус, (1R, 2R, 4S)-4-[(2R)-2 [(1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28Z, 30S, 32S, 35R)-1,18-дигідрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-діокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-іл]пропіл]-2-метоксициклогексил диметилфосфінат, також відомий як AP23573 та MK8669, та описаний у опублікованій заявці PCT WO 03/064383), еверолімус (Афінитор/Afinitor®) або RAD001), рапаміцин (AY22989, Сіролімус®), симапідом (CAS 164301-51-3), емсіролімус, (5-{2,4-біс[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метоксифеніл)метанол (AZD8055), (PF04691502, CAS 1013101-36-4), та N²-[1,4-діоксо-4-[[4-(4-оксо-8-феніл-4H-1-бензопіран-2-іл)морфолін-4-іл]метокси]бутил]-L-аргінілгліцил-L-α-аспартил-L-серіну (SEQ ID NO: 237), внутрішня сіль (SF1126, CAS 936487-67-1) та XL765.

У деяких варіантах здійснення молекула антитілу проти PD-1, наприклад, молекула антитілу проти PD-1 відповідно до винаходу, використовується у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитілу проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3) у комбінації з інгібітором BRAF, наприклад, GSK2118436, RG7204, PLX4032, GDC-0879, PLX4720 та з препаратом сорафеніб тозилат (Bay 43-9006).

У деяких варіантах здійснення молекула антитілу проти PD-1, наприклад, молекула антитілу проти PD-1 відповідно до винаходу, застосовується у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитілу проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3) у комбінації з інгібітором MEK. У деяких варіантах здійснення комбінація антитілу проти PD-1 та інгібітору MEK застосовується для лікування раку (наприклад, раку, згаданого у винаході). У деяких варіантах здійснення рак, що піддається лікуванню зазначеною комбінацією, вибраний з наступних видів раку: меланома, колоректальний рак, недрібноклітинний рак легені, рак яєчника, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, гематологічна злоякісна пухлина або нирково-клітинний рак. У деяких варіантах здійснення рак включає мутації BRAF (наприклад, мутацію BRAF V600E), BRAF дикого типу, KRAS дикого типу або активуючу мутацію KRAS. Рак може бути на ранній, проміжній або пізній стадії. У комбінації може бути використаний будь-який інгібітор MEK, який включає без обмеження ARRY-142886, G02442104 (також відомий як GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (також відомий як AZD-6244 або селуметиніб), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (Метанон, [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]феніл][3-гідрокси-3-(25)-2-піперидиніл-1-азетидиніл]-), G-38963, G02443714 (також відомий як AS703206), або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати. Додаткові приклади інгібіторів MEK розкриті у патентах WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 та WO 2009/085983, зміст яких включено у даний опис як посилання.

У деяких варіантах здійснення молекула антитілу проти PD-1, наприклад, молекула антитілу проти PD-1 відповідно до винаходу, використовується у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитілу проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3) у комбінації з інгібітором JAK2, наприклад, CEP-701, INCB18424, CP-690550 (тасоцитиніб).

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodulatory (наприклад, з молекулою антитілу проти LAG-3, проти PD-L1 або проти 3-TIM), застосовується у комбінації з паклітакселом або з препаратом паклітакселу, таким як Таксол (TAXOL®), зв'язаний з білком паклітаксел (наприклад, Абраксан/ABRAXANE®). Препарати паклітакселу, як приклад та без обмеження, включають наночастинки альбумінзв'язаного паклітаксел (Абраксан, зареєстрований компанією Abraxis Bioscience), зв'язаний з докозагексаєною кислотою паклітаксел (DHA-паклітаксел, Таксопрексин/Тахорепксін, зареєстрований компанією Protarga), зв'язаний з поліглутаматом паклітаксел (PG-паклітаксел, паклітаксел поліглумекс, CT-2103, XYOTAX, зареєстрований компанією Cell Therapeutic), активуємі пухлиною проліки (TAP), ANG105 (Ангіопеп-2, зв'язаний з трьома молекулами паклітакселу, зареєстрований компанією ImmunoGen), паклітаксел-EC-1

(паклітаксел, зв'язаний з erbB2-розпізнаючим пептидом EC-1, див. Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230), та кон'югований з глюкозою паклітаксел (наприклад, 2'-паклітаксел метил 2-глюкопіранозил сукцинат, див. Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620).

Променеву терапію можна застосовувати за допомогою одного з декількох способів або комбінації способів, що включають без обмеження зовнішню дистанційну променеву терапію, внутрішню променеву терапію, імплантаційне опромінення, стереотаксичну радіохірургію, системну променеву терапію, радіотерапію та постійну або тимчасову інтерстиціальну брахітерапію. Термін "брахітерапія" відноситься до променевої терапії, яку здійснюють за допомогою просторово обмеженого радіоактивного матеріалу, введеного у тіло, у пухлину або поблизу пухлини, або у інше місце локалізації патологічної проліферативної тканини. Передбачається, що термін без обмеження включає вплив радіоактивних ізотопів (наприклад, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 та радіоактивних ізотопів Lu). Підходящі джерела випромінювання для використання як кондиціонер клітин, згідно з винаходом, включають і тверді речовини і рідини. У якості не обмежуючого прикладу, джерелом випромінювання може бути радіоактивний ізотоп, такий як I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 у якості твердого джерела, I-125 у якості твердого джерела або інші радіонукліди, що випромінюють фотони, бета-частинки, гамма-випромінювання, або інші терапевтичні промені. Радіоактивний матеріал може також являти собою рідину, яку одержують із будь-якого розчину радіонукліду (радіонуклідів), наприклад, розчин I-125 або I-131, або радіоактивну рідину можна одержувати з використанням суспензії підходящої рідини, що містить дрібні частки твердих радіонуклідів, таких як Au-198, Y-90. Більше того, радіонуклід (радіонукліди) можуть бути поміщені у гель або радіоактивні мікросфери.

Молекули антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), можна вводити у комбінації з однією або декількома з існуючі методик лікування ракових захворювань, що включають без обмеження хірургічне втручання, променеву терапію (наприклад, зовнішню дистанційну променеву терапію, у яку входить тривимірна, конформна променева терапія з позначеним полем опромінення, локальне опромінення (наприклад, опромінення, націлене на заздалегідь обрану мішень або орган) або фокусоване опромінення). Фокусоване опромінення може бути обране із групи, що складається зі стереотаксичної радіохірургії, фракціонованої стереотаксичної радіохірургії та променевої терапії з модульованою інтенсивністю. Фокусоване опромінення може мати джерело випромінювання, обране із групи, що складається з пучка часток (протонів), кобальту-60 (фотонів) та лінійного прискорювача (рентгенівське випромінювання), наприклад, як описано у WO 2012/177624.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), вводять у комбінації з антитілом до імуноглобулін-подібних рецепторів клітин-кілерів (що також називається у винаході "антитілом проти KIR"), з пан-KIR-антитілом, антитілом проти NKG2D та антитілом проти MICA. У деяких варіантах здійснення комбінація молекули антитіла проти PD-1 та антитіла проти KIR, пан-KIR антитіла або антитіла проти NKG2D, згаданих у винаході, використовується для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході (наприклад, солідної пухлини, наприклад, прогресуючої солідної пухлини).

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), вводять у комбінації з клітинною імунотерапією (наприклад, з препаратом Провендж, наприклад, Сіпулейцел), та, необов'язково, у комбінації з циклофосфамідом. У деяких варіантах здійснення комбінація молекули антитіла проти PD-1, препаратів Провендж та/або циклофосфамід використовується для лікування раку, наприклад, раку, зазначеного у винаході (наприклад, раку передміхурової залози, наприклад, прогресуючого раку передміхурової залози).

У іншому варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), вводять у комбінації з вакциною, наприклад, з вакциною на основі дендритних клітин проти ниркової карциноми (DC-RCC). У деяких варіантах здійснення комбінацію молекули антитіла проти PD-1 та вакцини DC-RCC застосовують для лікування раку, наприклад, раку, згаданого у винаході (наприклад, рака нирки, наприклад, метастатичного нирково-клітинного раку (RCC) або світлоклітинного нирково-клітинного раку (CCRCC)).

Ще у одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), вводять у комбінації з хіміотерапією та/або імунотерапією. Наприклад, молекула антитіла проти PD-1 може застосовуватися для лікування мієломи, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома наступними засобами: хіміотерапевтичні або інші протипухлинні засоби (такі як аналоги талідоміду, наприклад, леналідомід), антитіло проти TIM-3, пухлинний антиген - імпульсні дендритні клітини, злиття (наприклад, електрозлиття) пухлинних клітин та дендритних клітин, або вакцинація з використанням ідіотипу імуноглобуліну, що продукується злоякісними плазматичними клітинами. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з антитілом проти TIM-3 для лікування мієломи, наприклад, множинної мієломи.

У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3-), використовують у комбінації з хіміотерапією для лікування раку легені, наприклад, недрібноклітинного раку легені. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 застосовують для лікування раку легені разом з терапією дублетами препаратів платини.

Ще у одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3-), застосовують для лікування раку нирки, наприклад, нирково-клітинної карциноми (RCC) (наприклад, світлоклітинної нирково-клітинної карциноми (CCRCC) або метастатичної RCC. Молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити у комбінації з однією або декількома з наступних речовин: імунологічна стратегія (наприклад, інтерлейкін-2 або інтерферон- α), речовина направленої дії (наприклад, інгібітор VEGF, такий як моноклональне антитіло проти VEGF), інгібітор тирозинкінази VEGF, такий як сунітиніб, сорафеніб, акситиніб та пазопаніб, інгібітор PTK-інтерференції) або інгібітор медіатору, розташованого нижче по ходу сигнального шляху VEGF, наприклад, інгібітор мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), наприклад, еверолімус та темсіролімус.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулами антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування раку підшлункової залози включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб, наприклад, паклітаксел або препарат паклітакселу (наприклад, композиція паклітакселу, така як Таксол, композиція паклітакселу у формі альбумін-стабілізованих наночастинок (наприклад, Абраксан) або ліпосомальна композиція паклітакселу), гемцитабін (наприклад, гемцитабін окремо або у комбінації з AXP107-11), інші хіміотерапевтичні засоби, такі як оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабін, рубітекан, епірубіцин гідрохлорид, NC-6004, цисплатин, доцетаксел (наприклад, Таксотер), мітоміцин C, іфосфамід, інтерферон; інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, ерлотиніб, панітумумаб, цетуксимаб, німотузумаб); інгібітор HER2/Neu-рецептору (наприклад, трастузумаб); подвійний інгібітор кінази (наприклад, бозутиніб, саракатиніб, лапатиніб, вандетаніб); мультикіназний інгібітор (наприклад, сорафеніб, сунітиніб, XL184, пазопаніб); інгібітор VEGF (наприклад, бевацизумаб, AV-951, бриваніб); радіоімунотерапію (наприклад, XR303), протипухлинну вакцину (наприклад, GVAX, пептид сурвівін); інгібітор COX-2 (наприклад, целекоксиб); інгібітор рецептору IGF-1 (наприклад, AMG 479, MK-0646); інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус, темсіролімус); інгібітор IL-6 (наприклад, CNTO 328); інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, P276-00, UCN-01); сполука, націлена на змінений енергетичний метаболізм (AEMD) (наприклад, CPI-613); інгібітор HDAC (наприклад, вориностат); агоніст TRAIL-рецептору 2 (TR-2) (наприклад, конатумумаб); інгібітор MEK (наприклад, AS703026, селуметиніб, GSK1120212); подвійний інгібітор кінази Raf/MEK (наприклад, RO5126766); інгібітор сигнального шляху Notch (наприклад, MK0752); злитий білок моноклональне антитіло - антитіло (наприклад, L19IL2); куркумін; інгібітор HSP90 (наприклад, танеспіміцин, STA-9090); RIL-2, денілейкін дифтитокс; інгібітор топоізомерази 1 (наприклад, іринотекан, PEP02); статин (наприклад, симвастатин); інгібітор фактору VIIa (наприклад, PCI-27483); інгібітор АКТ (наприклад, RX-0201); активуємі гіпоксією проліки (наприклад, TH-302); метформін гідрохлорид, інгібітор гамма-секретази (наприклад, RO4929097); інгібітор рибонуклеотидредуктази (наприклад, 3-AP); імунотоксин (наприклад, HuC242-DM4); інгібітор PARP (наприклад, KU-0059436, веліпариб); інгібітор CTLA-4 (наприклад, CP-675206, іпіліумаб); ADV-tk терапія (з використанням тимідинкінази вірусу простого герпесу); інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб (Велкад), NPI-0052); тіазолідиндіон (наприклад, піоглітазон); NPC-1C; інгібітор Aurora-кінази (наприклад, R763/AS703569), інгібітор CTGF (наприклад, FG-3019);

siG12DLODER; та променеви терапію (наприклад, томотерапію, стереотактичне опромінення, протонну терапію), хірургічне втручання, та їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення можна застосовувати комбінацію паклітакселу або препарату паклітакселу та гемцитабіну з молекулою антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу.

5 Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування дрібноклітинного раку легені включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб, наприклад, етопозид, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, іринотекан, топотекан, гемцитабін, ліпосомальний SN-38, бендамустин, темозоломід, белотекан, NK012, FR901228, флавопиридол); інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб, цетуксимаб, панітумумаб); мультикіназний інгібітор (наприклад, сорафеніб, сунітиніб); інгібітор VEGF (наприклад, бевацизумаб, вандетаніб); протипухлинну вакцину (наприклад, GVAX); інгібітор Bcl-2 (наприклад, облімерсен натрію, ABT-263); інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб (Велкад), NPI-0052), паклітаксел або препарат паклітакселу; доцетаксел; інгібітор рецептору IGF-1 (наприклад, AMG 479); інгібітор HGF/SF (наприклад, AMG 102, МК-0646); хлорохін; інгібітор кінази Aurora (наприклад, MLN8237); радіоімунотерапію (наприклад, TF2); інгібітор HSP90 (наприклад, танеспіміцин, STA-9090); інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус); біспецифічне антитіло Ер-CAM/CD3 (наприклад, MT110); інгібітор CK-2 (наприклад, CX-4945); інгібітор HDAC (наприклад, беліностат); антагоніст SMO (наприклад, BMS 833923); пептидну протипухлинну вакцину та променеви терапію (наприклад, променеви терапію з модульованою інтенсивністю (IMRT), гіпофракціоновану променеви терапію, променеви терапію з наведенням гіпоксії), хірургічне втручання та їх комбінації.

25 Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3) для лікування недрібноклітинного раку легені включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб, наприклад, вінорелбін, цисплатин, доцетаксел, пеметрексед динатрію, етопозид, гемцитабін, карбоплатин, ліпосомальний SN-38, TLK286, темозоломід, топотекан, пеметрексед динатрію, азацитидин, іринотекан, тегафур-гімерацил-отерацил калію, сапацитабін); інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб, цетуксимаб, панітумумаб, нецитумумаб, PF-00299804, німотузумаб, RO5083945), інгібітор MET (наприклад, PF-02341066, ARQ 197), інгібітор PI3K кінази (наприклад, XL147, GDC-0941), подвійний інгібітор Raf/MEK кінази (наприклад, RO5126766), подвійний інгібітор PI3K/mTOR кінази (наприклад, XL765), інгібітор SRC (наприклад, дазатиніб), подвійний інгібітор (наприклад, BIBW 2992, GSK1363089, ZD6474, AZD0530, AG-013736, лапатиніб, MEHD7945A, лініфаніб), мультикіназний інгібітор (наприклад, сорафеніб, сунітиніб, пазопаніб, AMG 706, XL184, MGCD265, BMS-690514, R935788), інгібітор VEGF (наприклад, ендостар, ендостатин, бевацизумаб, цедираніб, BIBF 1120, акситиніб, тивозаніб, AZD2171), протипухлинну вакцину (наприклад, ліпосомальну вакцину BLP25, GVAX, рекомбінантну ДНК та аденовірус, експресуючий білок L523S), інгібітор Bcl-2 (наприклад, облімерсен натрію), інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб, карфілзоміб, NPI-0052, MLN9708), паклітаксел або препарат паклітакселу, доцетаксел, інгібітор рецептору IGF-1 (наприклад, циксутумумаб, МК-0646, OSI 906, CP-751871, BII022), гідроксихлорохін, інгібітор HSP90 (наприклад, танеспіміцин, СТА-9090, АУ922, XL888), інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус, темсіролімус, ридафоролімус), біспецифічне антитіло Ер-CAM/CD3 (наприклад, MT110), інгібітор CK-2 (наприклад, CX-4945), інгібітор HDAC (наприклад, MS 275, LBH589, вориностат, вальпроєву кислоту, FR901228), інгібітор DHFR (наприклад, пралатрексат), ретиноїд (наприклад, бексаротен, третіноїн), кон'югат антитіло - лікарський засіб (наприклад, SGN-15), бісфосфонат (наприклад, золедронову кислоту), протипухлинну вакцину (наприклад, белагенпуматуцел-Л), низькомолекулярний гепарин (НМГ) (наприклад, тинзапарин, еноксапарин), GSK1572932A, мелатонін, талактоферин, димесна, інгібітор топоізомерази (наприклад, амрубіцин, етопозид, каренітецин), нелфінавир, циленгітид, інгібітор ErbB3 (наприклад, MM-121, U3-1287), інгібітор сурвівіну (наприклад, YM155, LY2181308), ерибулін мезилат, інгібітор COX-2 (наприклад, целекоксиб), пегфілграстим, інгібітор Polo-подібної кінази 1 (наприклад, BI 6727), агоніст TRAIL-рецептору 2 (TR-2) (наприклад, CS-1008), кон'югат пептиду CNGRC (SEQ ID NO:225) - TNF альфа, дихлорацетат (DCA), інгібітор HGF (наприклад, SCH 900105), SAR240550, агоністи PPAR-гамма (наприклад, CS-7017), інгібітор гамма-секретази (наприклад, RO4929097), епігенетичні засоби (наприклад, 5-азацитидин), нітрогліцерин, інгібітор MEK (наприклад, AZD6244), інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, UCN-01), холестерин-Fus1, протимікротрубочкова речовина (наприклад, E7389), інгібітор

фарнезил-ОН-трансферази (наприклад, лонафарніб), імунотоксин (наприклад, BB-10901, SS1 (dsFv) PE38), фондапаринукс, речовина, що руйнує судини (наприклад, AVE8062), інгібітор PD-L1 (наприклад, MDX-1105, MDX-1106), бета-глюкан, NGR-hTNF, EMD 521873, інгібітор MEK (наприклад, GSK1120212), аналог епотилону (наприклад, іксабепілон), інгібітор кінезинового веретена (наприклад, 4SC-205), речовину, націлену на тіломери (наприклад, KML-001), інгібітор шляху P70 (наприклад, LY2584702), інгібітор АКТ (наприклад, MK-2206), інгібітор ангиогенезу (наприклад, леналідомід), інгібітор сигнального шляху Notch (наприклад, OMP-21M18), променевою терапію, хірургічне втручання та їх комбінації.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування раку яєчників включають без обмеження хімотерапевтичний засіб (наприклад, паклітаксел або препарат паклітакселу; доцетаксел; карбоплатин; гемцитабін; доксорубіцин; топотекан; цисплатин, іринотекан, TLK286, іфосфамід, олапариб, оксаліплатин, мелфалан, пеметрексед династрію, SJG-136, циклофосфамід, етопозид, децитабін); антагоніст греліну (наприклад, AEZS-130), імунотерапевтичний засіб (наприклад, APC8024, ореговомаб, OPT-821), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, ерлотиніб), подвійний інгібітор (наприклад, E7080), мультикіназний інгібітор (наприклад, AZD0530, JI-101, сорафеніб, сунітиніб, пазопаніб), ON 01910.Na), інгібітор VEGF (наприклад, бевацизумаб, BIBF 1120, цедираніб, AZD2171), інгібітор PDGFR (наприклад, IMC-3G3), паклітаксел, інгібітор топоізомерази (наприклад, каренітецин, іринотекан), інгібітор HDAC (наприклад, вальпроат, вориностат), інгібітор фолат-рецептору (наприклад, фарлетузумаб), інгібітор ангиоетину (наприклад, AMG 386), аналог епотилону (наприклад, іксабепілон), інгібітор протеасом (наприклад, карфлізоміб), інгібітор рецептору IGF-1 (наприклад, OSI 906, AMG 479), інгібітор PARP (наприклад, веліпариб, AG014699, ініпариб, MK-4827), інгібітор Aurora-кінази (наприклад, MLN8237, ENMD-2076), інгібітор ангиогенезу (наприклад, леналідомід), інгібітор DHFR (наприклад, пралатрексат), радіоімунотерапевтичні засоби (наприклад, Hu3S193), статини (наприклад, ловастатин), інгібітор топоізомерази 1 (наприклад, NKTR-102), протипухлинну вакцину (наприклад, вакцину на основі довгих синтетичних пептидів p53, аутологічну вакцину OC-DC), інгібітор mTOR (наприклад, темсіролімус, еверолімус), інгібітор BCR/ABL (наприклад, іматиніб), антагоніст рецепторів ET-A (наприклад, ZD4054), агоніст рецептору TRAIL-2 (TR-2) (наприклад, CS-1008), інгібітор HGF/SF (наприклад, AMG 102), Egen-001, інгібітор Polo-подібної кінази 1 (наприклад, BI 6727), інгібітор гамма-секретази (наприклад, RO4929097), інгібітор Wee-1 (наприклад, MK-1775), протимікротрубочкова речовина (наприклад, вінорелбін, E7389), імунотоксин (наприклад, Денілейкін дифтитокс), SB-485232, речовина, що руйнує судини (наприклад, AVE8062), інгібітор інтегрину (наприклад, EMD 525797), інгібітор кінезинового веретена (наприклад, 4SC-205), ревлімід, інгібітор HER2 (наприклад, MGH22), інгібітор EgrB3 (наприклад, MM-121), променевою терапію; та їх комбінації.

У одному ілюстративному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), застосовується для лікування мієломи, у якості єдиного засобу або у комбінації з однією або декількома з наступних методик: хімотерапевтичні або інші протипухлинні засоби (наприклад, аналоги талідоміду, наприклад, леналідомід), трансплантація кровотворних стовбурових клітин (HSCT) (Cook, R. (2008) J. Manag. Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25), антитіло проти TIM-3 (Hallett, WHD et al. (2011) J. of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145), пухлинний антиген - імпульсні дендритні клітини, злиття (наприклад, електрозлиття) пухлинних клітин та дендритних клітин, або вакцинація з використанням ідіотипу імуноглобуліну, що продукується злоякісними плазматичними клітинами (див. огляд Yi, Q. (2009) Cancer J. 15 (6): 502-10).

Ще у одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), застосовується для лікування рака нирки, наприклад, нирково-клітинної карциноми (РСС) або метастатичної РСС. Молекулу антитіла проти PD-1 можна застосовувати у комбінації з однією або декількома з наступних методик: імунологічна стратегія (наприклад, інтерлейкін-2 або інтерферон-α), речовина направленої дії (наприклад, інгібітор VEGF, такий як моноклональне антитіло проти VEGF, наприклад, бевацизумаб (Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143)); інгібітор тирозинкінази VEGF, такий як сунітиніб, сорафеніб, акситиніб та пазопаніб (див. огляд Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99)); інгібітор РНК-інтерференції), або інгібітор медіатору, розташованого нижче по ходу сигнального шляху VEGF, наприклад, інгібітор мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), наприклад,

еверолімус та темсіролімус (Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456).

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулами антитіл проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування хронічного мієлолейкозу (ХМЛ) у відповідності з даним винаходом включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (такий як цитарабін, гідроксисечовина, клорафабін, мелфалан, тіотепа, флударабін, бусульфан, етопозид, кордиланцюгун, пентостатин, капецитабін, азацитидин, циклофосфамід, кладрибін, топотекан), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор BCR/ABL (наприклад, іматиніб, нілотиніб), ON 01910.Na, подвійний інгібітор (наприклад, дазатиніб, бозутиніб), мультикіназний інгібітор (наприклад, DCC-2036, понатиніб, сорафеніб, сунітиніб, RGB-286638)), інтерферон-альфа, стероїди, апоптичний засіб (наприклад, омацетаксин мепесукцинат), імунотерапевтичний засіб (наприклад, антитіла проти CD3/проти CD28, зв'язані з алогенними CD4+Th1 подібними Т-клітинами пам'яті/мікрочастинками, аутологічні цитокін-індуковані клітини-кілери (CIK), AHN-12), речовину, націлену на CD52 (наприклад, алемтузумаб), інгібітор HSP90, (наприклад, танеспіміцин, STA-9090, AU922, XL888), інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус), антагоніст SMO (наприклад, BMS 833923), інгібітор рибонуклеотидредуктази (наприклад, 3-AP), інгібітор JAK-2 (наприклад, INCB018424), гідроксихлорохін, ретиноїд (наприклад, фенретинід), інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, UCN-01), інгібітор HDAC (наприклад, беліностан, вориностат, JNJ-26481585), інгібітор PARP (наприклад, веліпариб), антагоніст MDM2 (наприклад, RO5045337), інгібітор Aurora B кінази (наприклад, TAK-901), радіоімунотерапевтичний засіб (наприклад, мічене актинієм-225 антитіло проти CD33 HuM195), інгібітор hedgehog (наприклад, PF-04449913), інгібітор STAT3 (наприклад, OPB-31121), KB004, протипухлинну вакцину (наприклад, AG858), трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, променеву терапію та їх комбінацію.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування хронічного лімфолейкозу (ХЛЛ) включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (наприклад, флударабін, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, хлорамбуцил, бендамустин, хлорамбуцил, бусульфан, гемцитабін, мелфалан, пентостатин, мітоксантрон, 5-азацитидин, динатрію пеметрексед), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, ерлотиніб), інгібітор BTK (наприклад, PCI-32765), мультикіназний інгібітор (наприклад, MGCD265, RGB-286638), речовину, націлену на CD-20 (наприклад, ритуксимаб, офатумумаб, RO5072759, LFB-R603), речовину, націлену на CD52 (наприклад, алемтузумаб), преднізолон, дарбепоедин альфа, леналідомід, інгібітор Bcl-2 (наприклад, ABT-263), імунотерапевтичний засіб (наприклад, антитіла проти CD3/проти CD28, зв'язані з алогенними CD4+Th1 подібними Т-клітинами пам'яті/мікрочастинками, аутологічні цитокін-індуковані клітини-кілери (CIK)), інгібітор HDAC (наприклад, вориностат, вальпроєву кислоту, LBH589, JNJ-26481585, AR-42), інгібітор XIAP (наприклад, AEG35156), речовину, націлену на CD-74 (наприклад, мілатузумаб), інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус), AT-101, імунотоксин (наприклад, CAT-8015, анти-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2)), речовину, націлену на CD37 (наприклад, TRU-016), радіоімунотерапевтичний засіб (наприклад, 131-тозитумумаб), гідроксихлорохін, перифозин, інгібітор SRC (наприклад, дазатиніб), талідомід, інгібітор PI3K дельта (наприклад, CAL-101), ретиноїд (наприклад, фенретинід), антагоніст MDM2 (наприклад, RO5045337), плериксафор, інгібітор Aurora кінази (наприклад, MLN8237, TAK-901), інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб), речовину, націлену на CD-19 (наприклад, MEDI-551, MOR208), інгібітор MEK (наприклад, ABT-348), інгібітор JAK-2 (наприклад, INCB018424), проліки, які активуються гіпоксією (наприклад, TH-302), паклітаксел або препарат паклітакселу, інгібітор HSP90, інгібітор АКТ (наприклад, MK2206), інгібітор ГМГ-КоА редуктази (наприклад, симвастатин), GNKG186, променеву терапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин та їх комбінацію.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулами антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунomodулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування гострого лімфолейкоза (ГЛЛ) включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (наприклад, преднізолон, дексаметазон, вінкрестин, аспарагіназу, даунорубіцин, циклофосфамід, цитарабін, етопозид, тіогуанін, меркаптопурин, клофарабін, ліпосомальний аннаміцин, бусульфан, етопозид, капецитабін, децитабін, азацитидин, топотекан, темозоломід), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор BCR/ABL (наприклад, іматиніб, нілотиніб), ON

01910.Na, мультикіназний інгібітор (наприклад, сорафеніб)), речовину, націлену на CD-20 (наприклад, ритуксимаб), речовину, націлену на CD52 (наприклад, алемтузумаб), інгібітор HSP90 (наприклад, STA-9090), інгібітор mTPO (наприклад, еверолімус, рапаміцин), інгібітор JAK-2 (наприклад, INCB018424), інгібітор рецептору HER2/Neu (наприклад, трастузумаб),
 5 інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб), метотрексат, аспарагіназу, речовину, націлену на CD-22 (наприклад, епратузумаб, інотузомаб), імунотерапевтичний засіб (аутологічні цитокін-індуковані клітини-кілери (CIK), AHN-12), блінатумомаб, інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, UCN-01), речовину, націлену на CD45, (наприклад, BC8), антагоніст MDM2 (наприклад, RO5045337), імунотоксин (наприклад, CAT-8015, DT2219ARL), інгібітор HDAC
 10 (наприклад, JNJ-26481585), JVS-100, паклітаксел або препарат паклітакселу, інгібітор STAT3 (наприклад, OPB-31121), інгібітор PARP (наприклад, веліпариб), EZN-2285, променеву терапію, стероїд, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин або їх комбінацію.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулами антитіл проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунотерапевтичним засобом (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (наприклад, цитарабін, даунорубіцин, ідарубіцин, клофарабін, децитабін, возароксин, азацитидин, клофарабін, рибавірин, CPX-351, треосульфат, елацитарабін, азацитидин), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор BCR/ABL (наприклад, іматиніб, нілотиніб), ON 01910.Na, мультикіназний інгібітор (наприклад, мідостаурин, SU 11248, квізартиніб, сорафеніб)), імунотоксин (наприклад, гемтузумаб озогаміцин), злитий білок DT388IL3, інгібітор HDAC (наприклад, вориностат, LBH589), плериксафор, інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус), інгібітор SRC (наприклад, дазатиніб), інгібітор HSP90 (наприклад, STA-9090), ретиноїд (наприклад, бексаротен, інгібітор Aurora кінази (наприклад, BI 811283), інгібітор JAK-2 (наприклад, INCB018424), інгібітор Polo-подібної кінази (наприклад, BI6727), ценерсен, речовину, націлену на CD45 (наприклад, BC8), інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, UCN-01), антагоніст MDM2 (наприклад, RO5045337), інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус), LY573636-натрій, ZRX-101, MLN4924, леналідомід, імунотерапевтичний засіб (наприклад, AHN-12), гістаміну дигідрохлорид, променеву терапію, трансплантацію кісткового мозку,
 20 трансплантацію стовбурових клітин, та їх комбінації.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулами антитіл проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунотерапевтичним засобом (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування множинної мієломи (ММ) включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (наприклад, мелфалан, аміфостин, циклофосфамід, доксорубіцин, клофарабін, бендамустин, флударабін, адриаміцин, SyB L-0501), талідомід, леналідомід, дексаметазон, преднізолон, помалідомід, інгібітор протеасом (наприклад, бортезоміб, карфлізоміб, MLN9708), протипухлинну вакцину (наприклад, GVAX), речовину, націлену на CD-40 (наприклад, SGN-40, CHIR-12.12), перифозин, золедронову кислоту, імунотерапевтичний засіб (наприклад, MAGE-A3, NY-ESO-1, HuMax-CD38), інгібітор HDAC (наприклад, вориностат, LBH589, -42 AR), аплідін, інгібітор циклін-залежної кінази (наприклад, PD-0332991, динацикліб), триоксид миш'яку, CB3304, інгібітор HSP90 (наприклад, KW-2478), інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR (наприклад, цетуксимаб), мультикіназний інгібітор (наприклад, AT9283)), інгібітор VEGF (наприклад, бевацизумаб), плериксафор, інгібітор MEK (наприклад, AZD6244), IPH2101, аторвастатин, імунотоксин (наприклад, BB-10901), NPI-0052, радіоімунотерапевтичний засіб (наприклад, ітрій Y90 ібритумомаб тіуксетан), інгібітор STAT3 (наприклад, OPB-31121), MLN4924, інгібітор кінази Aurora (наприклад, ENMD-2076), IMG-901, ACE-041, інгібітор CK-2 (наприклад, CX-4945), променеву терапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин та їх комбінації.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імунотерапевтичним засобом (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування раку передміхурової залози включають без обмеження хіміотерапевтичний засіб (наприклад, доцетаксел, карбоплатин, флударабін), абіратерон, гормональний засіб (наприклад, флутамід, бікалутамід, нілутамід, ципротерону ацетат, кетоконазол, аміноглютетимід, абарелікс, дегарелікс, лейпролід, гозерелін, трипторелін, бусерелін), інгібітор тирозинкінази (наприклад, подвійний інгібітор кінази (наприклад, лапатаніб), мультикіназний інгібітор (наприклад, сорафеніб, сунітиніб)), інгібітор VEGF (наприклад, бевацизумаб), TAK-700, протипухлинну вакцину (наприклад, BPX-101, PEP223), леналідомід, ТОК-001, інгібітор рецептора IGF-1
 50 інгібітор рецептора IGF-1 (наприклад, циксутумумаб), TRC105, інгібітор Aurora кінази (наприклад, MLN8237), інгібітор

протеасом (наприклад, бортезоміб), OGX-011, радіоімунотерапевтичний засіб (наприклад, NuJ591-GS), інгібітор HDAC (наприклад, вальпроєву кислоту, SB939, LBH589), гідроксихлорохін, інгібітор mTOR (наприклад, еверолімус), довітиніб лактат, дііндолметан, ефавіренс, OGX-427, геністеїн, IMC-3G3, бафетиніб, CP-675206, променеву терапію, хірургічне втручання або їх комбінацію.

Приклади підходящих терапевтичних засобів для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування HNSCC включає без обмеження одну або обидві зі сполуки A8 відповідно до винаходу (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT № WO 2010/029082) та цетуксимаб (наприклад, Ербітукс, зареєстрований компанією BMS). У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, сполука A8 або сполука, споріднена з A8) являє собою модулятор PI3K, наприклад, інгібітор PI3K. У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, цетуксимаб) модулює, наприклад, інгібує, рецептор епідермального фактору росту. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність PI3K або EGFR у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування раку шлунку, наприклад, раку з високою MSI та/або EBV+ раку шлунку, включає без обмеження сполуку A8 відповідно до винаходу (або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO2010/029082). У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, сполука A8 або сполука, споріднена з A8) являє собою модулятор PI3K, наприклад, інгібітор PI3K. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність PI3K у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування раку шлунку, наприклад, раку шлунку з високою MSI та/або раку шлунку інактивованим RNF43, включає без обмеження сполуку A28 відповідно до винаходу (або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO2010/101849). У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, сполука A28 або сполука, споріднена з A28) являє собою модулятор, наприклад, інгібітор рогсиріне. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність рогсиріне у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування стромальних пухлин шлунково-кишкового тракту (GIST) включає без обмеження сполуку A16, описану у винаході (або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO1999/003854). У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, сполука A16 або сполука, споріднена з A16) являє собою модулятор, наприклад, інгібітор тирозинкінази. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність тирозинкінази у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування недрібноклітинного раку легені, наприклад, плоскоклітинного раку або аденокарциноми, включає без обмеження одну або обидві зі сполуки A17 відповідно до винаходу (або сполуки, описаної у патентах США №№ 7767675 та 8420645) та сполуки A23 відповідно до винаходу (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT WO2003/077914). У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A17 або сполука, споріднена з A17) модулює, наприклад, інгібує, с-MET. У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A23 або сполука, споріднена з A23) модулює, наприклад, інгібує, Alk. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність одного з с-MET або Alk або обох с-MET та Alk у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є мутація у EGFR.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування меланоми (наприклад, меланоми з мутацією NRAS) включає без обмеження одну або обидві зі

сполуки A24, описаної у винаході (або сполуки, описаної у патентах США №№ 8415355 та 8685980) та сполуки A34, описаної у винаході (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT WO2003/077914). У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A24 або сполука, споріднена з A24) модулює, наприклад, інгібує, одно з JAK та CDK4/6 або обидва з JAK та CDK4/6. У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A34 або сполука, споріднена з A34) модулює, наприклад, інгібує, MEK. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність одного або більше одного з JAK, CDK4/6 та MEK у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування меланоми (наприклад, меланоми з мутацією NRAS) включає без обмеження одну або обидві зі сполуки A29, описаної у винаході (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT WO2011/025927) та сполуки A34, описаної у винаході (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT WO2003/077914). У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A29 або сполука, споріднена з A29) модулює, наприклад, інгібує, BRAF. У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A34 або сполука, споріднена з A34) модулює, наприклад, інгібує, MEK. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність одного з BRAF та MEK або обох з BRAF та MEK у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування плоскоклітинного NSCLC включає без обмеження сполуку A5, описану у винаході (або сполуку, описану у патенті США 8552002). У деяких варіантах здійснення сполука (наприклад, сполука A5 або сполука, споріднена з A5) модулює, наприклад, інгібує, FGFR. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність FGFR у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Приклад підходящого терапевтичного засобу для застосування у комбінації з молекулою антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3), для лікування колоректального раку включає без обмеження одну або обидві зі сполуки A29, описаної у винаході (або сполуки, описаної у опублікованій заявці PCT № WO2011/025927) та цетуксимаб (наприклад, Ербітукс, зареєстрований компанією BMS). У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, сполука A29 або сполука, споріднена з A29) модулює, наприклад, інгібує, BRAF. У деяких варіантах здійснення терапевтичний засіб (наприклад, цетуксимаб) модулює, наприклад, інгібує EGFR. У деяких варіантах здійснення при раку є, або визначено, що є підвищений рівень або активність BRAF або EGFR у порівнянні з контрольною клітиною або еталонним значенням.

Даний винахід також відноситься до способів лікування раку сполукою A8, цетуксимабом та молекулою антитіла проти PD-1 (необов'язково у комбінації з молекулою антитіла проти TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3). У деяких варіантах здійснення пацієнт спочатку отримує лікування сполукою A8 та цетуксимабом. Таке лікування продовжується протягом періоду часу, наприклад, раніше визначеного періоду часу, наприклад, приблизно 1, 2, 4, 6, 8, 10 або 12 місяців. Потім вводять молекулу антитіла проти PD-1 (необов'язково у комбінації з молекулою антитіла проти TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3). Антитіло проти PD-1 можна необов'язково вводити у комбінації з цетуксимабом.

У деяких варіантах здійснення для лікування пацієнта спочатку застосовують усі три засоби: сполуку A8, цетуксимаб та молекулу антитіла проти PD-1 (необов'язково у комбінації з молекулою антитіла проти TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3). Таке лікування продовжується протягом періоду часу, наприклад, раніше визначеного періоду часу, наприклад, приблизно 6, 8, 10 або 12 місяців. Потім дози сполуки A8 та/або цетуксимабу можна скорочувати, таким чином, що підтримуюча фаза включає лікування молекулою антитіла проти PD-1 (наприклад, у вигляді монотерапії або у комбінації з молекулою антитіла проти TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3), але не зі сполукою A8 або цетуксимабом.

У інших варіантах здійснення три сполуки (сполука A8, цетуксимаб та молекула антитіла проти PD-1, необов'язково у комбінації з молекулою антитіла проти TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3) вводяться послідовно на початку лікування. Наприклад, сполуку A8 та цетуксимаб можна застосовувати у першу чергу, як описано вище. Потім до схеми лікування додають молекулу антитіла проти PD-1 (необов'язково у комбінації з молекулою антитіла проти

TIM-3 або молекулою антитіла проти LAG-3). Після цього дози сполуки A8 та/або цетуксимабу можна скорочувати, як описано вище.

Прикладні дози для схем введення трьох (або більше трьох) речовин виглядають наступним чином. Молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити, наприклад, у дозі приблизно від 1 до 40 мг/кг, наприклад, від 1 до 30 мг/кг, наприклад, приблизно від 5 до 25 мг/кг, приблизно від 10 до 20 мг/кг, приблизно від 1 до 5 мг/кг або приблизно 3 мг/кг. У деяких варіантах здійснення сполуку A8 вводять у дозі приблизно від 200 до 300, від 300 до 400 або від 200 до 400 мг. У деяких варіантах здійснення цетуксимаб вводять у початковій дозі 400 мг/м² шляхом 120-хвилинної внутрішньовенної інфузії, потім у дозі 250 мг/м² у вигляді щотижневої інфузії впродовж 60 хвилин. У деяких варіантах здійснення одну або декілька речовин, таких як сполука A8, цетуксимаб та молекула антитіла проти PD-1, вводять у дозі, яка нижче, ніж доза, при якій цю речовину звичайно вводять у вигляді монотерапії, наприклад, приблизно на 0-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % або на 80-90 % нижче, ніж доза, при якій цю речовину звичайно вводять у вигляді монотерапії. У деяких варіантах здійснення одну або декілька речовин, таких як сполука A8, цетуксимаб та молекула антитіла проти PD-1, вводять у дозі, яка нижче, ніж доза цієї речовини, зазначена у цьому абзаці, наприклад, приблизно на 0-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 % або на 80-90 % нижче, ніж доза цієї речовини, зазначена у цьому абзаці. У деяких варіантах здійснення концентрація сполуки A8, яка потрібна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, є більш низькою при введенні сполуки A8 у комбінації з однією або обома речовинами, а саме, з цетуксимабом та молекулою антитіла проти PD-1, ніж при введенні сполуки A8 у якості єдиного засобу. У деяких варіантах здійснення концентрація цетуксимабу, яка потрібна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, є більш низькою при введенні цетуксимабу у комбінації з однією або обома речовинами, а саме, зі сполукою A8 та молекулою антитіла проти PD-1, ніж при введенні цетуксимабу у якості єдиного засобу. У деяких варіантах здійснення концентрація молекули антитіла проти PD-1, яка потрібна для досягнення інгібування, наприклад, інгібування росту, є більш низькою при введенні молекули антитіла проти PD-1 у комбінації з однією або обома речовинами, а саме, з цетуксимабом та сполукою A8, ніж при введенні молекули антитіла проти PD-1 у якості єдиного засобу.

Додатково, винахід відноситься до способу лікування раку за допомогою молекули антитіла проти PD-1, у якості єдиного засобу або у комбінації з іншим імуномодулятором (наприклад, з молекулою антитіла проти LAG-3, проти PD-L1 або проти TIM-3) та протипухлинним засобом направленої дії, наприклад, засобом, яке націлене на один або декілька білків. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 (та, необов'язково, інший імуномодулятор (імуномодулятори)) вводять у першу чергу, та протипухлинний засіб направленої дії вводять у другу чергу. Тривалість часу між введенням молекули антитіла проти PD-1 та протипухлинного засобу направленої дії може становити, наприклад, 10, 20 або 30 хвилин, 1, 2, 4, 6 або 12 годин, або 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 днів, або будь-який проміжок часу, у межах зазначеного діапазону. У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 вводять повторно протягом визначеного періоду часу (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 днів, або 1, 2, 4, 8, 12, 16 або 20 тижнів, або впродовж будь-якого проміжку часу у межах цього діапазону) перед введенням протипухлинного засобу направленої дії. У інших варіантах здійснення молекулу антитіла проти PD-1 та протипухлинний засіб направленої дії вводять по суті одночасно.

Інфекційні захворювання

Інші способи даного винаходу використовуються для лікування пацієнтів, які піддалися впливу певних токсинів або патогенів. Відповідно, ще один аспект даного винаходу відноситься до способу лікування інфекційного захворювання у суб'єкта, та зазначений спосіб включає введення суб'єктові молекули антитіла проти PD-1, та у такий спосіб здійснюють лікування суб'єкта від інфекційного захворювання.

При лікуванні інфекції (наприклад, гострого та/або хронічного) введення молекул антитіл проти PD-1 можна комбінувати із загальноприйнятими видами лікування на додаток або замість стимуляції природного імунного захисту організму-хазяїна від інфекції. Природні механізми імунного захисту організму-хазяїна від інфекції включають без обмеження запалення, лихоманку, антитіло-опосередковуваний захист організму-хазяїна, Т-лімфоцит-опосередковувані механізми захисту організму, що включають секрецію лімфокінів та цитотоксичних Т-клітин (особливо під час вірусної інфекції), комплемент-опосередковуваний лізис та опсонізацію (полегшення фагоцитозу), та фагоцитоз. Здатність молекул антитіла проти PD-1 до реактивації дисфункціональних Т-клітини буде корисною для лікування хронічних інфекцій, зокрема, при яких для повного видужання важливий клітинний імунітет.

Антитіло-опосередковувана блокада PD-1, подібно її застосуванню при пухлинах, як описано вище, може застосовуватися у якості єдиного засобу або у якості допоміжного засобу, у комбінації з вакцинами, з метою стимуляції імунної відповіді на патогени, токсини та аутоантигени. Приклади патогенів, для яких цей терапевтичний підхід може бути особливо корисним, включають патогени, для яких у цей час не існує ефективної вакцини, або патогени, для яких звичайні вакцини не повною мірою ефективні. Такі патогени включають без обмеження ВІЛ, віруси гепатиту (А, В та С), віруси грипу та герпесу, лямблії, збудники малярії, лейшманії, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*. Блокада PD-1 особливо корисна проти інфекцій з такими збудниками, як ВІЛ, які представляють змінені антигени протягом інфекційної хвороби. Ці нові епітопи розпізнаються як чужорідні у момент введення антитіла проти людського PD-1, викликаючи тим самим потужну Т-клітинну відповідь, яка не пригнічується негативними сигналами за допомогою PD-1.

Віруси

Для інфекцій, обумовлених вірусними збудниками, молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати шляхом їхнього застосування одночасно, перед або після застосування стандартних терапевтичних засобів для лікування вірусних інфекцій. Такі стандартні терапевтичні засоби варіюються залежно від типу вірусу, хоча майже у всіх випадках може бути ефективним введення людської сироватки, що містить антитіла (наприклад, IgA, IgG), специфічні до вірусу.

Деякі приклади патогенних вірусів, що викликають інфекції та що піддаються лікуванню згаданими способами, включають ВІЛ, вірус гепатиту (А, В або С), вірус герпесу (наприклад, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II та CMV, вірус Епштейна-Барра), аденовірус, вірус грипу, флавівіруси, ECHO-вірус, риновірус, вірус Коксаки, коронавірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус епідемічного паротиту, ротавірус, вірус кори, вірус краснухи, парвовірус, вірус коров'ячої віспи, вірус HTLV, вірус денге, вірус папіломи, вірус моллюска, вірус поліомієліту, вірус сказу, вірус JC та вірус арбовірусного енцефаліту.

У одному варіанті здійснення інфекція являє собою грипозну інфекцію. Грипозна інфекція може викликати лихоманку, кашель, міалгію, головний біль та загальне нездужання, які часто зустрічаються при сезонних епідеміях. Грип також пов'язаний із цілим поруч постінфекційних захворювань, таких як енцефаліт, міоперикардит, синдром Гудпасчера та синдром Рейє. Грипозна інфекція також пригнічує нормальні механізми легеневого антибактеріального захисту, тобто пацієнт, що видужує від грипу, має підвищений ризик розвитку бактеріальної пневмонії. Поверхневі білки вірусу грипу проявляють виражену антигенну мінливість, обумовлену мутацією та рекомбінацією. Таким чином, цитолітичні Т-лімфоцити є основним засобом організму-хазяїна для усунення вірусу після інфікування. Виділяють три основні типи грипу: А, В та С. Унікальність вірусу грипу А полягає у тому, що він заражає як людей, так і багатьох інших тварин (наприклад, свиней, коней, птахів та тюленів) та є основною причиною пандемії грипу. Також, при інфікуванні клітини двома різними штамми вірусу грипу типу А, сегментовані геноми РНК двох батьківських типів вірусу змішуються у ході реплікації для створення гібридного репліканту, що приводить до появи нових епідемічних штамів. Вірус грипу В не реплікується у тварин та, отже, має менш виражену генетичну мінливість, та вірус грипу С має тільки один серотип.

Більшість загальноприйнятих видів лікування є паліативними, спрямованими на обумовлені інфекцією симптоми, при цьому фактично хвороба усувається за допомогою імунної реакції організму-хазяїна. Проте, деякі штами (наприклад, вірусу грипу А) можуть викликати більш важке захворювання та смерть. Терапевтичне та профілактичне лікування грипу А можна здійснювати шляхом введення інгібіторів циклічних амінів (амантадин та ремантадин), які інгібують реплікацію вірусу. Однак клінічна застосовність зазначених препаратів обмежена через відносно високу частоту побічних реакцій, вузького противірусного спектру (винятково вірус грипу А), та схильності вірусу до придбання резистентності. Застосування сироваткового IgG антитіла проти більшості грипозних поверхневих білків, гемагглютиніну та нейрамінідази може запобігати легеневій інфекції, тоді як IgA, характерний для слизових оболонок, необхідний для профілактики інфікування верхніх дихальних шляхів та трахеї. Найбільш ефективним сучасним лікуванням грипу є вакцинація із введенням вірусу, інактивованого формаліном або β -пропіолактоном.

У іншому варіанті здійснення інфекція являє собою інфекційний гепатит, наприклад, інфекційний гепатит В або С.

Вірус гепатиту В (HB-V), є найбільш відомим інфекційним патогеном, що переноситься кров'ю. Цей вірус є основною причиною гострого та хронічного гепатиту та карциноми печінки, а також довічної хронічної інфекції. Після зараження вірус реплікується у гепатоцитах, які, у свою чергу, виділяють поверхневий антиген HBsAg. Виявлення підвищеного рівня HBsAg у сироватці

крові використовується як стандартний спосіб діагностики інфекційного гепатиту. Гостра інфекція може розв'язатися або може розвинути у хронічну персистуючу інфекцію. Сучасні способи лікування хронічного гепатиту включають α -інтерферон, який підвищує експресію людського лейкоцитарного антигену класу I (HLA) на поверхні гепатоцитів, сприяючи тим самим їхньому розпізнаванню цитотоксичними Т-лімфоцитами. Додатково, аналоги нуклеозидів ганцикловир, фамцикловир та ламівудин також проявляють деяку ефективність при лікуванні HBV-інфекції у клінічних випробуваннях. Додаткові способи лікування HBV-інфекції включають пегільований α -інтерферон, аденфовир, ентекавир та телбівудин. Пасивний імунітет може створюватися шляхом парентерального введення сироваткових антитіл проти HBsAg, але разом з тим, стійкість до інфекції також створюється шляхом вакцинації інактивованим або рекомбінантним HBsAg. Для досягнення терапевтичної переваги молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати із загальноприйнятими способами лікування інфекційного гепатиту В.

Інфекція, викликана вірусом гепатиту С (HC-V), може приводити до хронічної форми гепатиту, результатом якого є цироз. Незважаючи на те, що симптоматика схожа на інфекційний гепатит В, яскравою відмінністю від HB-V є відсутність симптомів у інфікованих протягом 10-20 років. Молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити у вигляді монотерапії або у комбінації зі стандартним лікуванням інфекційного гепатиту С. Наприклад, молекулу антитіла проти PD-1 можна вводити з одним або декількома препаратами, такими як Совалді (софосбувир), Олісіо (симепревір), у комбінації з рибавирином або пегільованим інтерфероном. Також схвалені схеми лікування, які включають Інсивек (Телапревір) або Віктреліс (Боцепревір) плюс рибавірин та пегільований інтерферон, хоча вони пов'язані з підвищеними побічними ефектами та більш тривалим строком лікування, та тому не розглядаються як кращі схеми лікування.

Загальноприйняте лікування HC-V-інфекції включає введення комбінації α -інтерферону та рибавірину. Перспективне потенційне лікування HC-V-інфекції являє собою застосування інгібітору протеази - теллапревіру (VX-960). Додаткові способи лікування включають: антитіло проти PD-1 (MDX-1106, Medarex), бавітуксимаб (антитіло, яке зв'язується з аніонним фосфоліпідом фосфатидилсеріном B2-глікопротеїн I-залежним чином, Peregrine Pharmaceuticals), антитіло (антитіла) проти HPV вірусного оболонкового білку E2 (наприклад, ATL 6865-ab68+Ab65, XTL Pharmaceuticals) та Цивацир® (поліклональний людський імуноглобулін проти HCV). Антитіла проти PD-L1 відповідно до винаходу можна комбінувати з одним або декількома способами лікування інфекційних гепатитів С з метою терапевтичної переваги. Протеази, полімерази та інгібітори NS5A, які можна використовувати у комбінації з молекулами антитіла проти PD-1 для специфічного лікування гепатиту С, включають речовини, описані у заявці US 2013/0045202, включеної у даний винахід як посилання.

У іншому варіанті здійснення інфекція являє собою вірус кору. Після інкубаційного періоду протягом 9-11 днів у організмі, зараженому вірусом кору, розвивається лихоманка, кашель, нежить та кон'юнктивіт. Протягом 1-2 днів розвивається еритематозний, макулопапульозний сип, який швидко поширюється по всьому тілу. Оскільки інфекція також пригнічує клітинний імунітет, у хворого виникає високий ризик розвитку бактеріальної суперінфекції, у тому числі середнього отиту, пневмонії та постінфекційного енцефаломієліту. Гостра інфекція характеризується високою захворюваністю та смертністю, особливо у виснажених підлітків.

Лікування кору включає пасивне введення пулу людського IgG, який може запобігати зараженню неімунізованих суб'єктів, навіть при введенні аж протягом одного тижня після інфікування. Разом з тим, первинна імунізація живим атенуєрованим вірусом є найбільш ефективним способом лікування та запобігає захворюванню більш ніж у 95 % імунізованих пацієнтів. Оскільки існує єдиний серотип цього вірусу, одноразова імунізація або інфекція звичайно формує довичний захист від подальшої інфекції.

У невеликій частини інфікованих людей кір може прогресувати до підгострого склерозуючого паненцефаліту (SSPE), який являє собою хронічний прогресуючий неврологічний розлад, що виникає у результаті хронічної інфекції центральної нервової системи. SSPE викликаний клоновими варіантами вірусу кору з дефектами, які порушують складання віріонів та активну реплікацію вірусу у результаті проникнення у клітину ("бадинг"). Для таких хворих буде бажаною реактивація Т-клітин за допомогою молекул антитіла проти PD-1 з метою полегшення виведення вірусу.

У іншому варіанті здійснення інфекція обумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). ВІЛ уражує CD4⁺ клітини, у тому числі Т-лімфоцити, моноцити-макрофаги, фолікулярні дендритні клітини та клітини Лангерганса, та відбувається виснаження CD4⁺ клітин хелперів/індукторів. У результаті у людини виникає важкий дефект клітинного імунітету. У результаті зараження ВІЛ щонайменше у 50 % людей діагностується СНІД, який передається статевим шляхом, при введенні зараженої крові або продуктів крові, при штучному заплідненні зараженою спермою,

при контакті з голками або шприцами, що містять кров, та шляхом передачі вірусу від інфікованої матері дитині під час пологів.

У ВІЛ-інфікованої людини хвороба може протікати безсимптомно, або може розвинути гостре захворювання, що нагадує мононуклеоз, з лихоманкою, головним болем, болем у горлі, загальним нездужанням та висипом. Симптоми можуть розвиватися до прогресуючої дисфункції імунної системи, що включає персистуючу лихоманку, нічну пітливість, втрату ваги, неояснену діарею, екзему, псоріаз, себорейний дерматит, оперізуючий лишай, кандидоз порожнини рота та волосатоклітинну лейкоплакію порожнини рота. Опортуністичні інфекції, обумовлені паразитами, є розповсюдженим явищем у пацієнтів, у яких розвиток дійшов до стадії СНІДу.

Лікування ВІЛ-інфекції включає протівірусні терапевтичні засоби, що включають аналоги нуклеозидів, зидовудин (AZT), як у якості монотерапії, так і у комбінації із препаратами диданозин або зальцитабін, дидезоксинозин, дидезоксицитидин, ламівудин, ставудин; інгібітори зворотної транскриптази, такі як делавірдин, невірапін, ловірид, та інгібітори протеаз, такі як саквінавір, ритонавір, індинавір та нелфінавір. Молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати із загальноприйнятими засобами для лікування ВІЛ-інфекції з метою терапевтичної переваги.

У іншому варіанті здійснення інфекція обумовлена цитомегаловірусом (CMV). CMV-інфекція часто асоціюється зі стійкою, прихованою та рецидивуючою інфекцією. CMV інфікує моноцити та клітини - попередники гранулоцитів-моноцитів та залишається у них у латентній формі. Клінічні симптоми CMV включають мононуклеозоподібні симптоми (наприклад, лихоманку, набрякання залоз, загальне нездужання) та тенденцію до розвитку алергічних шкірних висипів на введення антибіотиків. Вірус поширюється шляхом прямого контакту. Вірус виділяється із сечею, слиною, спермою та меншою мірою з іншими рідинами організму. Передача вірусу може також походити від інфікованої матері до плода або немовляти та при переливанні крові та трансплантації органів. CMV-інфекція викликає загальне порушення клітинного імунітету, що характеризується порушенням реакції бласт-трансформації на неспецифічні мітогени та специфічні CMV-антигени, зниженням цитотоксичної здатності та підвищенням числа CD8 лімфоцитів у порівнянні із числом CD4⁺ лімфоцитів.

Лікування цитомегаловірусної інфекції включає антивірусні препарати ганцикловир, фоскарнет та цидовир, але ці лікарські засоби звичайно призначають тільки хворим з імунодефіцитом. Молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати зі звичайним лікуванням цитомегаловірусних інфекцій з метою терапевтичної переваги.

У іншому варіанті здійснення інфекція обумовлена вірусом Епштейна-Барра (EBV). EBV може викликати персистуючі та латентні інфекції та у першу чергу атакує В-клітини. Інфікування EBV викликає клінічний стан інфекційного мононуклеозу, який включає підвищення температури, біль у горлі, часто з утворенням ексудату, генералізовану лімфаденопатію та спленомегалію. Також виявляють гепатит, який може розвинути до симптомів жовтяниці.

Оскільки загальноприйняті способи лікування EBV-інфекції є паліативними та симптоматичними, EBV пов'язаний з розвитком деяких видів раку, таких як лімфома Беркітта та рак носоглотки. Таким чином, більша користь буде виникати при виведенні вірусної інфекції, до виникнення зазначених ускладнень. Молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати зі звичайними способами лікування обумовлених вірусом Епштейна-Барра інфекцій, з метою терапевтичної переваги.

У іншому варіанті здійснення інфекція обумовлена вірусом простого герпесу (HSV). HSV передається при безпосередньому контакті з інфікованою людиною. Пряме інфікування може протікати безсимптомно, але, звичайно викликає появу герпетичних пухирців, що містять інфекційні частки. Захворювання проявляється у вигляді циклів активних періодів хвороби, під час яких з'являються ураження, та періодів без прояву хвороби, але у нервових гангліях з'являються осередки латентної вірусної інфекції для наступних спалахів. Ураження можуть бути на обличчі, статевих органів, очах та/або руках. У деяких випадках інфекція може також викликати енцефаліт.

Терапевтичні засоби для лікування герпетичних інфекцій спрямовані у першу чергу на боротьбу із симптоматичними спалахами, та включають системні протівірусні препарати, такі як: ацикловир (наприклад, Зовіракс®), валацикловир, фамцикловир, пенцикловир та ліки для місцевого застосування, такі як докозанол (Абрева®), тромантадин та зилактин. Усунення латентних герпетичних інфекцій буде мати велику клінічну перевагу. Молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати зі звичайним лікуванням герпесвірусних інфекцій, з метою терапевтичної переваги.

У іншому варіанті здійснення інфекція обумовлена людським Т-лімфотропним вірусом (HTLV-1, HTLV-2). Віруси HTLV передаються при статевому контакті, годуванні грудьми або при

контакти із зараженою кров'ю. Вірус активує підгрупу Тн-клітин, що називаються Th1-клітинами, що викликає надпроліферацію та надпродукцію пов'язаних з Th1 цитокінів (наприклад, IFN-γ та TNF-α). У свою чергу, це приводить до супресії Th 2-лімфоцитів та до зниження продукції цитокінів Th2 (наприклад, IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13), у результаті чого знижується здатність інфікованого організму до формування адекватної імунної відповіді на впровадження патогенів, для виведення яких необхідна Th2-залежна відповідь (наприклад, для усунення паразитарних інфекцій, продуктів гуморальних антитіл та антитіл слизових оболонок).

Інфікування вірусами HTLV приводить до умовно-патогенних інфекцій, що викликає бронхоектази, дерматит та суперінфекції видами *Staphylococcus spp.* та *Strongyloides spp.*, у результаті чого настає смерть від полімікробного сепсису. HTLV-інфекція може також прямо викликати Т-клітинний лейкоз/лімфому та прогресуючу демієлінізуючу хворобу верхніх рухових нейронів, що називається HAM/TSP. Усунення латентної інфекції HTLV буде мати велику клінічну перевагу. Молекули антитіла проти PD-1 можна комбінувати зі звичайними видами лікування HTLV-інфекцій, з метою терапевтичної переваги.

У іншому варіанті здійснення інфекції обумовлена вірусом папіломи людини (HPV). HPV у першу чергу уражує кератиноцити та зустрічається у двох формах: шкірній та генітальній. Вважається, що передача вірусу відбувається у результаті прямого контакту та/або сексуального контакту. І шкірна і генітальна форма HPV-інфекції можуть проявлятися у вигляді бородавок та латентних інфекцій, та іноді рецидивуючих інфекцій, контрольованих імунітетом організму, при цьому імунітет людини контролює симптоми та блокує появу бородавок, але залишає цю людину здатною передавати інфекцію іншим людям.

Інфікування HPV може також викликати деякі види раку, такі як рак шийки матки, анальний рак, рак вульви, пенісу та рак ротоглотки. Не існує відомих препаратів для лікування HPV-інфекції, при цьому на теперішній час лікування полягає у місцевому застосуванні препарату Іміквімод, який стимулює імунну систему для атаки ураженої ділянки. Усунення латентної HPV-інфекції принесе велику клінічну користь. Антитіла проти PD-L1 відповідно до винаходу можна комбінувати зі звичайними видами лікування HPV-інфекції, з метою терапевтичної переваги.

Бактеріальні інфекції

Деякі приклади патогенних бактерій, що викликають інфекції, які можна лікувати за способами відповідно до даного винаходу, включають збудник сифілісу, хламідії, риккетсії, мікобактерії, стафілококи, стрептококи, пневмококи, менінгококи та гонококи, клебсіеллу, протей, сальмонелу, бактерії *Serratia*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *bacilli*, збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, сибірської виразки, чуми, лептоспірозу та хвороби Лайма. Молекули антитіла проти PD-1 можна використовувати у комбінації з існуючими методиками лікування вищевказаних інфекцій. Наприклад, лікування сифілісу включає застосування пеніциліну (наприклад, пеніциліну G), тетрацикліну, доксицикліну, цефтриаксону та азитроміцину.

Хвороба Лайма, що викликається *Borrelia burgdorferi*, передається у організм людини через укуси кліща. Початковим проявом хвороби є локалізований висип, потім виникають грипоподібні симптоми, що включають загальне нездужання, лихоманку, головний біль, ригідність потиличних м'язів та артралгії. Більш пізні прояви можуть включати мігруючий та поліартикулярний артрит, неврологічні та кардіальні розлади з паралічами черепних нервів та радикулопатією, міокардит та аритмії. У деяких випадках хвороба Лайма стає персистуючою, що призводить до необоротного ураження, подібного із третинним сифілісом. Сучасне лікування хвороби Лайма включає у першу чергу введення антибіотиків. На резистентні до антибіотиків штами можна впливати гідроксихлорохіном або метотрексатом. Пацієнтів з рефрактерністю до антибіотиків та нейропатичним болем можна лікувати габапентином. Міноциклін може бути корисним для лікування пізньої стадії/хронічної хвороби Лайма з неврологічними або іншими запальними симптомами.

Інші форми бореліозу, наприклад, обумовлені зараженням *B. recurrentis*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parikeri*., *B. hispanica*, *B. duttonii* та *B. persica*, а також лептоспірозу (наприклад, *L. interrogans*), звичайно проходять спонтанно, якщо титри антитіл у крові не досягають концентрації, що викликає внутрішньопечінкову обструкцію.

Грибки та паразити

Деякі приклади патогенних грибків, які викликають інфекції, які піддаються лікуванню за способами відповідно до винаходу, включають гриби роду *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), роду *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* та *Histoplasma capsulatum*.

Деякі приклади патогенних паразитів, які викликають інфекції, які піддаються лікуванню за способами відповідно до винаходу, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*,

Acanthamoeba sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* та *Nippostrongylus brasiliensis*.

Додаткові комбіновані препарати

5 Винахід відноситься до комбінацій молекул антитіла проти PD-1 з одним або декількома другими терапевтичними засобами. Багато з комбінацій, зазначених у цьому розділі, можуть бути використані при лікуванні раку, але також описані й інші показання. У цьому розділі розглянуті комбінації молекул антитіла проти PD-1, необов'язково у комбінації з одним або декількома імунomodulatory (такими як молекула антитіла проти TIM-3, молекула антитіла проти LAG-3 або молекула антитіла проти PD-L1), з однією або декількома речовинами, зазначеними у таблиці 7. У одному варіанті здійснення у зазначених нижче комбінаціях відповідно до винаходу молекула антитіла проти PD-1 включає:

15 (a) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5, та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33;

20 (b) VH, яка містить амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32;

25 (c) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:5, та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:33; або

30 (d) VH, яка містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та VL, яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32.

35 У іншому варіанті здійснення у зазначених нижче комбінаціях відповідно до винаходу молекула антитіла проти PD-1 містить: (I) варіабельну область важкого ланцюгу (VH), яка містить амінокислотну послідовність VHCDR1, вибрану з SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4 або SEQ ID NO:224; VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:2 або SEQ ID NO:5; та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:3; та (II) варіабельну область легкого ланцюгу (VL), яка містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:10 або SEQ ID NO:13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:11 або SEQ ID NO:14, та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:32 або SEQ ID NO:33.

40 У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory, використовується у комбінації з інгібітором протеїнкінази C (PKC), Сотрастурином (сполука A1), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2005/039549, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PKC є Сотрастурин (сполука A1), або сполука, описана у опублікованій заявці PCT № WO 2005/039549. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 використовується у комбінації з Сотрастурином (сполука A1), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2005/039549, для лікування захворювання, такого як рак, меланома, неходжкінська лімфома, запальної хвороби кишечника, реакції відторгнення трансплантату, офтальмологічного захворювання або псоріазу.

45 У деяких варіантах здійснення Сотрастурина (сполука A1) вводять у дозі приблизно від 20 до 600 мг, наприклад, приблизно від 200 до 600 мг, приблизно від 50 до 450 мг, приблизно від 100 до 400 мг, приблизно від 150 до 350 мг, або приблизно від 200 до 300 мг, наприклад, приблизно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг або 600 мг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від введення через день до введення два рази або три рази на день.

60 У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory, використовується у комбінації з інгібітором BCR-ABL,

Тасигна (сполука А2) або сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ № WO 2004/005281, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором BCR-ABL є Тасигна, або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ № WO 2004/005281. У одному варіанті здійснення молекулу антитіла проти PD-1 застосовують у комбінації з Тасигна (сполука А2) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2004/005281, для лікування такого захворювання, як лімфобластний лейкоз, хвороба Паркінсона, рак нервової системи, меланома, рак травної системи/дванадцятипалої кишки, колоректальний рак, мієлоїдний лейкоз, рак голови та шиї або легенева гіпертензія.

У одному варіанті здійснення інгібітор BCR-ABL або Тасигна вводиться у дозі приблизно 300 мг (наприклад, два рази на день, наприклад, для знову діагностованого Ph+ ХМЛ-СР (позитивного по філадельфійській хромосомі ХЛЛ у хронічній фазі), або приблизно 400 мг, наприклад, два рази на день, наприклад, при резистентності або непереносимості у хворих Ph+ ХМЛ-СР та ХМЛ-АР (у гострій фазі)). Інгібітор BCR-ABL або сполуку А2 вводять у дозі приблизно від 300 до 400 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором HSP90, таким як 5-(2,4-дигідрокси-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4-(4-(морфолінометил)феніл)ізоксазол-3-карбоксамід (сполука А3), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2010/060937 або WO 2004/072051, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор HSP90 являє собою 5-(2,4-дигідрокси-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4-(4-(морфолінометил)феніл)ізоксазол-3-карбоксамід (сполука А3), або сполуку, описану у опублікованій заявці РСТ № WO 2010/060937 або WO 2004/072051. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 5-(2,4-дигідрокси-5-ізопропілфеніл)-N-етил-4-(4-(морфолінометил)феніл)ізоксазол-3-карбоксамідом (сполука А3), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2010/060937 або WO 2004/072051, для лікування захворювання, такого як рак, множинна мієлома, недрібноклітинний рак легені, лімфома, рак шлунку, рак молочної залози, рак травної системи/рак шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, колоректальний рак, солідна пухлина або порушення гемапоезу.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором PI3K та/або mTOR, Дактолісидом (сполука А4), або 8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-оном (сполука А41), або сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ № WO 2006/122806, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PI3K та/або mTOR є Дактолісид (сполука А4), 8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он (сполука А41), або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2006/122806. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Дактолісидом (сполука А4), зі сполукою 8-(6-метокси-піридин-3-іл)-3-метил-1-(4-піперазин-1-іл-3-трифторметил-феніл)-1,3-дигідро-імідазо[4,5-с]хінолін-2-он (сполука А41), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ № WO 2006/122806, для лікування захворювання, такого як рак, рак передміхурової залози, лейкоз (наприклад, лімфолейкоз), рак молочної залози, рак головного мозку, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак нирки, солідна пухлина або рак печінки.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором FGFR, 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(6-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метилсечовиною (сполука А5) або зі сполукою, описаною у патенті США 8552002, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором FGFR є 3-(2,6-дихлор-3,5-диметоксифеніл)-1-(6-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метилсечовина (сполука А5) або сполука, описана у патенті США 8552002. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою А5, або зі сполукою, описаною у розділі США 8552002, для лікування захворювання, такого як рак травної системи/рак шлунково-кишкового тракту, гематологічний рак або солідна пухлина.

У одному варіанті здійснення інгібітор FGFR або 3-(2,6-дихлор-3,5-диметокси-феніл)-1-(6-((4-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл)аміно)піримідин-4-іл)-1-метил-сечовину (сполука А5) вводять у

дозі приблизно від 100 до 125 мг (наприклад, на день), наприклад, приблизно 100 мг або приблизно 125 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором PI3K, Бупарлісіб (сполука А6) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2007/084786, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PI3K є Бупарлісіб (сполука А6) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2007/084786. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Бупарлісіб (сполука А6) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2007/084786, для лікування такого захворювання, як рак передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, рак ендокринної системи, лейкоз, рак яєчника, меланома, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак жіночої репродуктивної системи, рак травної системи/дванадцятипалої кишки, колоректальний рак, мультиформна гліобластома, солідна пухлина, неходжкінська лімфома, порушення гемопоезу або рак голови та шиї.

У одному варіанті здійснення інгібітор PI3K або Бупарлісіб (сполука А6) вводять у дозі приблизно 100 мг (наприклад, на день).

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором FGFR, 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N-(4-((диметиламіно)метил)-1H-імідазол-2-іл)хіноксалін-5-карбоксамідом (сполука А7) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2009/141386, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором FGFR є 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N-(4-((диметиламіно)метил)-1H-імідазол-2-іл)хіноксалін-5-карбоксамід (сполука А7) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2009/141386. У одному варіанті здійснення інгібітором FGFR є 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N-(4-((диметиламіно)метил)-1H-імідазол-2-іл)хіноксалін-5-карбоксамід (сполука А7). У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N-(4-((диметиламіно)метил)-1H-імідазол-2-іл)-хіноксалін-5-карбоксамідом (сполука А7) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2009/141386, для лікування захворювання, такого як рак, який відрізняється ангиогенезом.

У одному варіанті здійснення інгібітор FGFR або 8-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-N-(4-((диметиламіно)метил)-1H-імідазол-2-іл)хіноксалін-5-карбоксамід (сполука А7) вводять у дозі, наприклад, приблизно від 3 мг приблизно до 5 г, більш переважно приблизно від 10 мг приблизно до 1,5 г на людину на день, та ця доза необов'язково розділена на 1-3 разові дози, які можуть, наприклад, бути однаковими.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором PI3K (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)піридин-4-іл)тіазол-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксамідом (сполука А8) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2010/029082, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PI3K є (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)піридин-4-іл)тіазол-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксамід (сполука А8) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2010/029082. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)піридин-4-іл)піридин-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксамідом (сполука А8) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2010/029082, для лікування такого захворювання, як рак шлунку, рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак травної системи/рак шлунково-кишкового тракту, солідна пухлина та рак голови та шиї.

У одному варіанті здійснення інгібітор PI3K або (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-іл)піридин-4-іл)тіазол-2-іл)піролідін-1,2-дикарбоксамід (сполука А8) вводять у дозі приблизно від 150 до 300, від 200 до 300, від 200 до 400 або від 300 до 400 мг (наприклад, на день), наприклад, приблизно 200, 300 або 400 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором цитохрому Р450 (наприклад, інгібітором CYP17) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO

2010/149755, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор цитохрому P450 (наприклад, інгібітор CYP17) являє собою сполука, розкрита у опублікованій заявці PCT № WO 2010/149755. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2010/149755, для лікування раку передміхурової залози.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором HDM2 (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r, 4S)-4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)циклогексил)метил)аміно)феніл)-1,2-дигідроізохінолін-3(4H)-он (сполука A10) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2011/076786, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході). У одному варіанті здійснення інгібітором HDM2 є (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r, 4S)-4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)циклогексил)метил)аміно)феніл)-1,2-дигідроізохінолін-3(4H)-он (сполука A10) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT № WO 2011/076786. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r, 4S)-4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)циклогексил)метил)аміно)феніл)-1,2-дигідроізохінолін-3(4H)-оном (сполука A10), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2011/076786, для лікування захворювання, такого як солідна пухлина.

У одному з варіантів здійснення інгібітор HDM2 або (S)-1-(4-хлорфеніл)-7-ізопропокси-6-метокси-2-(4-(метил(((1r, 4S)-4-(4-метил-3-оксопіперазин-1-іл)циклогексил)метил)аміно)феніл)-1,2-дигідроізохінолін-3(4H)-он (сполука A10) вводять у дозі приблизно від 400 до 700 мг, наприклад, вводять три рази на тиждень, впродовж 2 тижнів з переривом на один тиждень. У деяких варіантах здійснення доза становить приблизно 400, 500, 600 або 700 мг, від 400 до 500, від 500 до 600 або від 600 до 700 мг, яку вводять, наприклад, три рази на тиждень.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, використовується у комбінації з препаратом Деферазирокс, що хелатує залізо (також відомим як Ексиджад, сполука A11) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 1997/049395, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення залізо-хелатуюча речовина являє собою Деферазирокс або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 1997/049395. У одному варіанті здійснення препаратом, що хелатує залізо, є Деферазирокс (сполука A11). У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Деферазироксом (сполукою A11), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO PCT WO 1997/049395, для лікування перевантаження залізом, гемохроматозу або мієлодисплазії.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором ароматази Летрозолом (також відомим як Фемара; сполука A12), або зі сполукою, описаною у патенті США 4978672, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором ароматази є Летрозол (сполука A12) або сполука, описана у патенті США 4978672. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Летрозолом (сполука A12), або зі сполукою, розкритою у патенті США 4978672, для лікування такого захворювання, як рак, лейоміосаркома, рак ендометрію, рак молочної залози, рак жіночої репродуктивної системи або гормональна недостатність.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором PI3K, наприклад, інгібітором пан-PI3K (4S, 5R)-3-(2'-аміно-2-морфоліно-4'-(трифторметил)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-4-(гідроксиметил)-5-метилоксазолідин-2-оном (сполука A13) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO2013/124826, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PI3K є (4S, 5R)-3-(2'-аміно-2-морфоліно-4'-(трифторметил)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-4-(гідроксиметил)-5-метилоксазолідин-2-он (сполука A13) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT WO2013/124826. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою (4S, 5R)-3-(2'-аміно-2-морфоліно-4'-(трифторметил)-[4,5'-біпіримідин]-6-іл)-4-(гідроксиметил)-5-метилоксазолідин-2-оном (сполука A13), або зі сполукою, описаною у

опублікованій заявці PCT WO2013/124826, для лікування такого захворювання, як рак або прогресуюча солідна пухлина.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором p53 та/або з інгібітором взаємодії Mdm2/p53, який являє собою (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-ізопропіл-5,6-дигідропіроло[3,4-d]імідазол-4(1H)-он (сполука A14), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO2013/111105, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор p53 та/або інгібітор взаємодії p53/Mdm2 являє собою (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-ізопропіл-5,6-дигідропіроло[3,4-d]імідазол-4(1H)-он (сполука A14) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO2013/111105. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)-6-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)-1-ізопропіл-5,6-дигідропіроло[3,4-d]імідазол-4(1H)-он (сполука A14), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO2013/111105, для лікування такого захворювання, як рак або саркома м'яких тканин.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором тирозинкінази CSF-1R, 4-((2-(((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)аміно)бензо[d]тіазол-6-іл)окси)-N-метилпіколінамідом (сполука A15), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2005/073224, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором тирозинкінази CSF-1R є 4-((2-(((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)аміно)бензо[d]тіазол-6-іл)окси)-N-метилпіколінамід (сполука A15) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT № WO 2005/073224. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 4-((2-(((1R, 2R)-2-гідроксициклогексил)аміно)бензо[d]тіазол-6-іл)окси)-N-метилпіколінамідом (сполука A15) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2005/073224, для лікування захворювання, такого як рак.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з індуктором апоптозу та/або з інгібітором ангиогенезу, таким як Іматиніб мезилат (також відомий як Глівек, сполука A16), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO1999/003854, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення індуктор апоптозу та/або інгібітор ангиогенезу являє собою Іматиніб мезилат (сполука A16) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO1999/003854. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з препаратом Іматиніб мезилат (сполука A16), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO1999/003854, для лікування такого захворювання, як рак, множинна мієлома, рак передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, лімфома, рак шлунку, меланома, рак молочної залози, рак підшлункової залози, рак травної системи/шлунково-кишкового тракту, колоректальний рак, мультиформна гліобластома, рак печінки, рак голови та шиї, астма, розсіяний склероз, алергія, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз або ревматоїдний артрит.

У деяких варіантах здійснення Іматиніб мезилат (сполука A16) вводять у дозі приблизно від 100 до 1000 мг, наприклад, приблизно від 200 мг до 800 мг, приблизно від 300 мг до 700 мг або приблизно від 400 мг до 600 мг, наприклад, приблизно 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг або 700 мг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від введення через день до введення два рази або три рази на день. У одному варіанті здійснення Іматиніб мезилат вводять перорально у дозі приблизно від 100 мг до 600 мг на день, наприклад, приблизно 100 мг, 200 мг, 260 мг, 300 мг, 400 мг або 600 мг на день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором JAK, 2-фтор-N-метил-4-(7-(хінолін-6-іл)імідазо[1,2-b][1,2,4]тріазин-2-іл)бензамідом (сполука A17) або його дигідрохлоридною сіллю, або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2007/070514, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор JAK являє собою 2-фтор-N-метил-4-(7-(хінолін-6-

ілімідазо[1,2-б][1,2,4]тріазин-2-іл)бензамід (сполука А17) або його дигідрохлоридну сіль, або сполуку, описану у опублікованій заявці РСТ WO 2007/070514. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 2-фтор-N-метил-4-(7-(хінолін-6-іл)імідазо[1,2-б][1,2,4]тріазин-2-іл)бензамідом (сполука А17) або його дигідрохлоридною сіллю, або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2007/070514, для лікування такого захворювання, як колоректальний рак, мієлоїдний лейкоз, гематологічний рак, аутоімунне захворювання, неходжкінська лімфома або тромбоцитемія.

У одному варіанті здійснення інгібітор JAK або 2-фтор-N-метил-4-(7-(хінолін-6-іл)імідазо[1,2-б][1,2,4]тріазин-2-іл)бензамід (сполука А17) або його дигідрохлоридну сіль вводять у дозі приблизно від 400 до 600 мг (наприклад, на день), наприклад, приблизно 400, 500 або 600 мг, або приблизно від 400 до 500 або від 500 до 600 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory, застосовується у комбінації з інгібітором JAK, препаратом Руксолітиніб фосфат (також відомий як JAKAFI, сполука А18), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2007/070514, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором JAK є Руксолітиніб фосфат (сполука А18) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2007/070514. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з препаратом Руксолітиніб фосфат (сполука А18), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ № WO 2007/070514, для лікування захворювання, такого як рак передміхурової залози, лімфоцитарний лейкоз, мієломна хвороба, лімфома, рак легені, лейкоз, кахексія, рак молочної залози, рак підшлункової залози, ревматоїдний артрит, псоріаз, колоректальний рак, мієлобластний лейкоз, гематологічний рак, аутоімунне захворювання, неходжкінська лімфома або тромбоцитемія.

У одному варіанті здійснення інгібітор JAK або Руксолітиніб фосфат (сполука А18) вводять у дозі приблизно від 15 до 25 мг, наприклад, два рази на день. У деяких варіантах здійснення доза становить приблизно 15, 20 або 25 мг, або приблизно від 15 до 20 або від 20 до 25 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory, застосовується у комбінації з інгібітором деацетилази (DAC), препаратом Панобіностат (сполука А19) або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці РСТ WO 2014/072493, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором DAC є Панобіностат (сполука А19) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2014/072493. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Панобіностатом (сполука А19), зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2014/072493, для лікування захворювання, такого як дрібноклітинний рак легені, рак респіраторної системи/грудної клітки, рак передміхурової залози, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром, рак кістки, недрібноклітинний рак легені, рак ендокринної системи, лімфома, рак нервової системи, лейкоз, ВІЛ/СНІД, імунне захворювання, реакція відторгнення трансплантату, рак шлунку, меланома, рак молочної залози, рак підшлункової залози, колоректальний рак, мультиформна гліобластома, мієлоїдний лейкоз, гематологічний рак, рак нирки, неходжкінська лімфома, рак голови та шиї, порушення гемопоєзу або рак печінки.

У одному варіанті здійснення інгібітор DAC або Панобіностат (сполука А19) вводять у дозі приблизно 20 мг (наприклад, на день).

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatory, застосовується у комбінації з одним або декількома з інгібіторів цитохрому Р450 (наприклад, 11В2), альдостерону або ангіогенезу, препаратом Осилодростат (сполука А20), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO2007/024945 для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення один або декілька з інгібіторів цитохрому Р450 (наприклад, 11В2), альдостерону або ангіогенезу являє собою Осилодростат (сполука А20) або сполуку, описану у опублікованій заявці РСТ WO2007/024945. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Осилодростатом (сполука А20) або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці РСТ WO2007/024945, для лікування захворювання, такого як синдром Кушинга, гіпертонія або серцева недостатність.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або

декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором IAP (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоїл)тіазол-2-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-(метиламіно)пропанамідом (сполука A21) або зі сполукою, описаною у патенті США 8552003, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором IAP є (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоїл)тіазол-2-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-(метиламіно)пропанамід (сполука A21) або сполука, розкрита у патенті США 8552003. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоїл)тіазол-2-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-(метиламіно)пропанамідом (сполукою A21), або зі сполукою, описаною у патенті США 8552003, для лікування такого захворювання, як множинна мієлома, рак молочної залози, рак яєчника, рак підшлункової залози або порушення гемопоєзу.

У одному варіанті здійснення інгібітор IAP, або (S)-N-((S)-1-циклогексил-2-((S)-2-(4-(4-фторбензоїл)тіазол-2-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)-2-(метиламіно)пропанамід (сполука A21), або сполуку, описану у патенті США 8552003, вводять у дозі приблизно 1800 мг, наприклад, один раз на тиждень.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором Smoothened (SMO), препаратом Сонідегіб фосфат (сполука A22), зі сполукою (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіразин-3-іл)-2-метилпіперазин-1-іл)піразин-2-іл)пропан-2-ол (сполука A25), або зі сполукою, описаною у опублікованих заявках PCT WO 2007/131201 або WO 2010/007120, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор SMO являє собою Сонідегіб фосфат (сполука A22), (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіразин-3-іл)-2-метил-піперазин-1-іл)піразин-2-іл)пропан-2-ол (сполука A25), або сполука, описана у опублікованих заявках PCT WO 2007/131201 або WO 2010/007120. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з препаратом Сонідегіб фосфат (сполука A22), зі сполукою (R)-2-(5-(4-(6-бензил-4,5-диметилпіразин-3-іл)-2-метил-піперазин-1-іл)піразин-2-іл)пропан-2-ол (сполука A25) або зі сполукою, описаною у опублікованих заявках PCT WO 2007/131201 або WO 2010/007120, для лікування такого захворювання, як рак, медулобластома, дрібноклітинний рак легені, рак передміхурової залози, базально-клітинна карцинома, рак підшлункової залози або запалення.

У деяких варіантах здійснення Сонідегіб фосфат (сполука A22) вводиться у дозі приблизно від 20 до 500 мг, наприклад, приблизно від 40 мг до 400 мг, приблизно від 50 мг до 300 мг, або приблизно від 100 мг до 200 мг, наприклад, приблизно 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг або 300 мг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від введення через день до щоденного введення один, два рази або три рази на день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором Alk, церитинібом (також відомим як Зикадія/ZYKADIA; Сполука A23) або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO 2007/131201, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором Alk є церитиніб (сполука A23) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT № WO 2007/131201. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з церитинібом (сполука A23) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2007/131201, для лікування такого захворювання, як недрібноклітинний рак легені або солідна пухлина.

У одному варіанті здійснення інгібітор Alk або церитиніб (сполука A23) вводять у дозі приблизно 750 мг, наприклад, один раз на день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором JAK та/або CDK4/6 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамідом (сполука A24), або зі сполукою, описаною у патенті США 8415355 або у патенті США 8685980 для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором JAK та/або CDK4/6 є 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід (сполука A24) або сполука, описана у патенті США 8415355 або у патенті США № 8685980. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамідом (сполука A24) або зі сполукою, описаною у патентах США US 8415355 або US

8685980, для лікування такого захворювання, як лімфома, рак нервової системи, меланома, рак молочної залози або солідна пухлина.

У одному варіанті здійснення інгібітор JAK та/або CDK4/6, або 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-(піперазин-1-іл)піридин-2-іл)аміно)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід (сполука A24) вводять у дозі приблизно від 200 до 600 мг, наприклад, на день. У одному варіанті здійснення зазначену сполуку вводять у дозі приблизно 200, 300, 400, 500 або 600 мг, або приблизно від 200 до 300, від 300 до 400, від 400 до 500 або від 500 до 600 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором пролактинового рецептору (PRLR), молекулою людського моноклонального антитіла (сполука A26), розкритого у патенті США 7867493, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор PRLR являє собою людське моноклональне антитіло (сполука A26), розкрите у патенті США 7867493. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з молекулою моноклонального людського антитіла (сполука A26), описаною у патенті США 7867493, для лікування такого захворювання, як рак, рак передміхурової залози або рак молочної залози.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором PIM кінази, N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамідом (сполука A27) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2010/026124, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором PIM кінази є N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамід (сполука A27) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT WO 2010/026124. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-аміно-5-метилциклогексил)піридин-3-іл)-6-(2,6-дифторфеніл)-5-фторпіколінамідом (сполука A27) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2010/026124, для лікування захворювання, такого як множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром, мієлоїдний лейкоз або неходжкінська лімфома.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором сигнального шляху Wnt, 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетамідом (сполука A28) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2010/101849, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор сигнального шляху Wnt являє собою 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетамід (сполука A28) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2010/101849. У одному варіанті здійснення інгібітор сигнального шляху Wnt являє собою 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетамід (сполука A28). У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетамідом (сполука A28) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2010/101849, для лікування такого захворювання, як солідна пухлина (наприклад, рак голови та шиї, плоскоклітинна карцинома, рак молочної залози, рак підшлункової залози або рак товстої кишки).

У деяких варіантах здійснення 2-(2',3-диметил-[2,4'-біпіридин]-5-іл)-N-(5-(піразин-2-іл)піридин-2-іл)ацетамід (сполука A28) вводять у дозі приблизно від 1 до 50 мг, наприклад, приблизно від 2 мг до 45 мг, приблизно від 3 мг до 40 мг, приблизно від 5 мг до 35 мг, приблизно від 5 мг до 10 мг, або приблизно від 10 мг до 30 мг, наприклад, приблизно 2 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг. Схема введення може варіюватися, наприклад, від введення через день до щоденного введення один, два рази або три рази на день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла анти-PD-1, наприклад, молекула антитіла анти-PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором BRAF, Енкорafenібом (сполука A29) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2011/025927, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор BRAF являє собою Енкорafenіб (сполука A29) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT № WO 2011/025927. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Енкорafenібом (сполука A29) або сполукою,

описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2011/025927, для лікування такого захворювання, як недрібноклітинний рак легені, меланома або колоректальний рак.

У одному варіанті здійснення інгібітор BRAF або Енкарафеніб (сполука A29) вводять у дозі приблизно від 200 до 300, від 200 до 400 або від 300 до 400 мг, наприклад, на день. У одному варіанті здійснення сполука вводять у дозі приблизно 200, приблизно 300 або приблизно 400 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором CDK4/6, 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-((1R, 6S)-9-метил-4-оксо-3,9-діазабіцикло[4.2.1]нонан-3-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамідом (сполука A30), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2011/101409, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор CDK4/6 являє собою 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-((1R, 6S)-9-метил-4-оксо-3,9-діазабіцикло[4.2.1]нонан-3-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамід

(Сполука A30) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2011/101409. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 7-циклопентил-N, N-диметил-2-((5-((1R, 6S)-9-метил-4-оксо-3,9-діазабіцикло[4.2.1]нонан-3-іл)піридин-2-іл)аміно)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксамідом (сполука A30) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2011/101409, для лікування такого захворювання, рак, мантийноклітинна лімфома, ліпосаркома, недрібноклітинний рак легені, меланома, плоскоклітинний рак стравоходу або рак молочної залози.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором HER3, сполукою A31 або сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO 2012/022814, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор HER3 являє собою сполуку A31 або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2012/022814. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою A31, або сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2012/022814, для лікування захворювання, такого як рак шлунку, рак стравоходу, рак голови та шиї, плоскоклітинна карцинома, рак шлунку, рак молочної залози (наприклад, метастатичний рак молочної залози) або рак травної системи/рак шлунково-кишкового тракту.

У деяких варіантах здійснення сполука A31 являє собою молекулу моноклонального людського антитіла.

У одному варіанті здійснення інгібітор HER3 або сполуку A31 вводять у дозі приблизно 3, 10, 20 або 40 мг/кг, наприклад, один раз на тиждень (QW). У одному варіанті здійснення сполуку вводять у дозі приблизно від 3 до 10, від 10 до 20 або від 20 до 40 мг/кг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором Fgfr2 та/або FGFR4, сполукою A32 або сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO 2014/160160 (наприклад, кон'югат лікарський засіб - молекула антитіла проти FGFR2 та/або FGFR4, наприклад, mAb 12425), для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор FGFR2 та/або FGFR4 являє собою сполуку A32 або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2014/160160. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою A32 або сполукою, зазначеною у таблиці 7, для лікування захворювання, такого як рак, рак шлунку, рак молочної залози, рабдоміосаркома, рак печінки, рак надниркових, рак легені, рак стравоходу, рак товстої кишки або рак ендометрію.

У деяких варіантах здійснення сполука A32 являє собою кон'югат лікарський засіб - молекула антитіла проти FGFR2 та/або FGFR4, наприклад, mAb 12425.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором M-CSF, сполукою A33 або сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO 2004/045532 (наприклад, молекула антитіла або Fab-фрагмент проти M-CSF), для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор M-CSF являє собою сполуку A33 або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2004/045532. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою A33 або сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2004/045532, для

лікування захворювання, такого як рак, рак передміхурової залози, рак молочної залози або пігментний вілонодулярний синовіт (PVNS).

У деяких варіантах здійснення сполука А33 являє собою моноклональне антитіло проти молекули М-CSF або його фрагмент (наприклад, Fab-фрагмент). У деяких варіантах здійснення

інгібітор М-CSF або сполуку А33 вводять у середній дозі приблизно 10 мг/кг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором MEK, Бініметинібом (сполука А34) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2003/077914, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором MEK є Бініметиніб (сполука С34) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2003/077914. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Бініметинібом (сполука А34) або сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2003/077914, для лікування захворювання, такого як

недрібноклітинний рак легені, мультисистемного генетичне захворювання, меланома, рак яєчника, рак травної системи/дванадцятипалої кишки, ревматоїдний артрит або колоректальний рак.

У одному варіанті здійснення інгібітор MEK або Бініметиніб (сполука А34) вводять у дозі приблизно 45 мг, наприклад, два рази на день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з одним або декількома інгібіторами, такими як інгібітор с-KIT, інгібітор вивільнення гістаміну, Flt3 (наприклад, FLK2/STK1) або інгібітор PKC, з препаратом Мідостаурин (сполука А35) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2003/037347, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором є Мідостаурин (сполука А35) або сполука, розкрита у опублікованій заявці РСТ № WO 2003/037347. У одному варіанті здійснення один або декілька інгібіторів, таких як інгібітор с-KIT, інгібітор вивільнення гістаміну, Flt3 (наприклад, FLK2/STK1) або інгібітор PKC, являє собою Мідостаурин. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Мідостаурином (сполука А35) або сполукою, розкритою у опублікованій заявці РСТ WO 2003/037347, для лікування захворювання, такого як рак, колоректальний рак, мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром, вікова макулярная дегенерація, діабетичне ускладнення або шкірне захворювання.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором TOR (наприклад, з інгібітором mTOR), препаратом Еверолімус (також відомим як Афінітор, сполука А36) або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці РСТ WO 2014/085318, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході). У одному варіанті здійснення інгібітором TOR є Еверолімус (сполука А36) або сполука, описана у опублікованій заявці РСТ WO 2014/085318. У одному варіанті здійснення молекула антитіла PD-1 застосовується у комбінації з Еверолімусом (сполука А36) для лікування захворювання, такого як інтерстиціальна хвороба легені, дрібноклітинний рак легені, рак респіраторної системи/грудної клітки, рак передміхурової залози, множинна мієлома, саркома, вікова макулярная дегенерація, рак кістки, туберозний склероз, недрібноклітинний рак легені, рак ендокринної системи, лімфома, неврологічні захворювання астроцитомы, рак шийки матки, рак нервової системи, лейкоз, імунні захворювання, реакція відторгнення трансплантату, рак шлунку, меланома, епілепсія, рак молочної залози або рак сечового міхура.

У одному варіанті здійснення інгібітор TOR або Еверолімус (сполука А36) вводять у дозі приблизно від 2,5 до 20 мг/день. У одному варіанті здійснення зазначену сполуку вводять у дозі приблизно 2,5, 5, 10 або 20 мг/день, наприклад, приблизно 2,5-5, 5-10 або 10-20 мг/день.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з одним або декількома інгібіторами, такими як інгібітори VEGFR-2, PDGFR-бета, KIT або Raf-кінази С, 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-іл)піридин-4-іл)окси)-N-(4-(трифторметил)феніл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-амін (сполука А37) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO 2007/030377, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході.

У одному варіанті здійснення один або декілька інгібіторів, такі як інгібітори VEGFR-2, PDGFR-

бета, KIT або Raf-кінази C, являють собою 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)піридин-4-іл)окси)-N-(4-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін (сполука A37) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2007/030377. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 1-метил-5-((2-(5-(трифторметил)-1H-імідазол-2-іл)піридин-4-іл)окси)-N-(4-(трифторметил)феніл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміном (сполука A37) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2007/030377, для лікування захворювання, такого як рак, меланома або солідна пухлина.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з агоністом соматостатину та/або інгібітором вивільнення гормону росту, препаратом Пазиреотид діаспартат (також відомий як Сигніфор, сполука A38), або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO2002/010192 або у патенті США № 7473761, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення агоніст соматостатину та/або інгібітор вивільнення гормону росту являє собою Пазиреотид діаспартат (сполука A38) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO2002/010192 або у патенті США № 7473761. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з препаратом Пазиреотид діаспартат (сполука A38) або сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO2002/010192 або у патенті США № 7473761, для лікування захворювання, такого як рак передміхурової залози, рак ендокринної системи, рак нервової системи, рак шкіри (наприклад, меланома), рак підшлункової залози, рак печінки, синдром Кушинга, захворювання шлунково-кишкового тракту, акромегалія, захворювання печінки та жовчних шляхів або цироз печінки.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з модулятором сигнальної трансдукції та/або інгібітором ангиогенезу Довітинібом (сполука A39) або зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці PCT WO 2009/115562, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення модулятор сигнальної трансдукції та/або інгібітор ангиогенезу являє собою Довітиніб (сполука A39) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT № WO 2009/115562. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Довітинібом (сполука A39) або сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2009/115562, для лікування захворювання, такого як рак, рак респіраторної системи/грудної клітки, множинна мієлома, рак передміхурової залози, недрібноклітинний рак легені, рак ендокринної системи або неврологічне генетичне захворювання.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором EGFR, (R, R)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)азепан-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-метилізонікотинамідом (сполука A40) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2013/184757, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор EGFR являє собою (R, R)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)азепан-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-метилізонікотинамід (сполука A40) або сполуку, описану у опублікованій заявці PCT WO 2013/184757. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з (R, R)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)азепан-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-метилізонікотинамідом (сполука A40) або сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2013/184757, для лікування захворювання, такого як рак, наприклад, солідна пухлина.

У одному варіанті здійснення інгібітор EGFR або (R, R)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламіно)бут-2-еноїл)азепан-3-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-метилізонікотинамід (сполука A40) вводять у дозі від 150 до 250 мг, наприклад, на день. У одному варіанті здійснення зазначену сполуку вводять у дозі приблизно 150, 200 або 250 мг, або приблизно від 150 до 200 або від 200 до 250 мг.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором ALK, N⁶-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіридин-4-іл)феніл)-N⁴-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін (сполука A42) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2008/073687, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого

у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором ALK є N⁶-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(2-(ізопропілсульфоніл)феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діамін (сполука A42) або сполука, описана у опублікованій заявці PCT WO 2008/073687. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з N⁶-(2-ізопропокси-5-метил-4-(1-метилпіперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(2-(ізопропілсульфоніл)-феніл)-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4,6-діаміном (сполука C42) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2008/073687, для лікування такого захворювання, як рак, анапластична великоклітинна лімфома (ALCL), недрібноклітинний рак легені (NSCLC) або нейробластома.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором IGF-1R, 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)тіетан 1,1-діоксидом (сполука A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміном (сполука C44) або 5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміном (сполука A45), або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT WO 2010/002655, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор IGF-1R являє собою 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)-5-фтор-2-метилфеніл)піперидин-1-іл)тіетан 1,1-діоксид (сполука A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука C44) або 5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діамін (сполука A45), або сполука, описана у опублікованій заявці PCT WO 2010/002655. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з 3-(4-(4-((5-хлор-4-((5-метил-1H-піразол-3-іл)аміно)піримідин-2-іл)аміно)-5-фтор-2-метилфеніл)-піперидин-1-іл)тіетан 1,1-діоксидом (сполука A43), 5-хлор-N²-(2-фтор-5-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-4-іл)феніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміном (сполука C44) або 5-хлор-N²-(4-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-фтор-5-метилфеніл)-N⁴-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піримідин-2,4-діаміном (сполука A45) або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці PCT № WO 2010/002655, для лікування захворювання, такого як рак або саркома.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором Р-глікопротеїну 1, препаратом Валсподар (також відомий як Амдрей/AMDRAV, сполука A46) або зі сполукою, описаною у патенті EP 296122, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором Р-глікопротеїну 1 є Валсподар (сполука A46) або сполука, описана у EP 296122. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з Валсподаром (сполукою A46) або сполукою, розкритою у EP 296122, для лікування захворювання, такого як рак або пухлина з лікарською резистентністю.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з одним або декількома інгібіторами VEGFR, препаратом Ваталініб сукцинат (сполука A47) або зі сполукою, описаною у патенті EP 296122, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітором VEGFR є Ваталініб сукцинат (сполука A47) або сполука, описана у EP 296122. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації з препаратом Ваталініб сукцинат (сполука A47) або зі сполукою, описаною у EP 296122, для лікування раку.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імунomodulatoryторами, застосовується у комбінації з інгібітором ізоцитрат дегідрогенази (IDH) або зі сполукою, розкритою у WO2014/141104, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор IDH являє собою сполуку, розкрити у опублікованій заявці PCT WO2014/141104. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою, розкритою у WO2014/141104, для лікування захворювання, наприклад, раку.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або

декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором BCL-ABL або зі сполукою, описаною у опублікованих заявках РСТ WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 або WO2013/171642, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор BCL-ABL являє собою сполуку, розкриту у опублікованих заявках РСТ №№ WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 або WO2013/171642. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою, розкритою у опублікованих заявках РСТ №№ WO2013/171639, WO2013/171640, WO2013/171641 або WO2013/171642, для лікування захворювання, такого як рак.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з інгібітором c-RAF або зі сполукою, описаною у опублікованій заявці РСТ WO2014/151616, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення інгібітор c-RAF являє собою сполуку A50 або сполуку, описану у опублікованій заявці РСТ WO2014/151616. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою, розкритою у опублікованій заявці РСТ WO2014/151616, для лікування захворювання, такого як рак.

У іншому варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1, наприклад, молекула антитіла проти PD-1 відповідно до винаходу, у якості єдиного засобу або у комбінації з одним або декількома іншими імуномодуляторами, застосовується у комбінації з конкурентним інгібітором ERK1/2ATP або зі сполукою, описаною у міжнародній патентній заявці РСТ/US 2014/062913, для лікування захворювання, наприклад, захворювання, згаданого у винаході. У одному варіанті здійснення конкурентний інгібітор ERK1/2ATP являє собою сполуку, розкриту у міжнародній патентній заявці РСТ/US 2014/062913. У одному варіанті здійснення молекула антитіла проти PD-1 застосовується у комбінації зі сполукою A51 або сполукою, розкритою у міжнародній патентній заявці РСТ/US 2014/062913, для лікування захворювання, такого як рак.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла PD-1 вводять у комбінації з однією або декількома речовинами, вибраними зі сполуки A8, сполуки A17, сполуки A23, сполуки A24, сполуки A27, сполуки A29 та сполуки A33.

У деяких варіантах здійснення молекулу антитіла PD-1 вводять у комбінації з протипухлинним засобом, активність якого встановлена у аналізі імунних клітин, наприклад, у одному або декількох наступних дослідженнях: аналіз huMLR, аналіз Т-клітинної проліферації, аналіз В-клітинної проліферації. Приклади аналізів описані нижче. Виходячи зі згаданих аналізів, можна вирахувати IC50 для кожної тестуємої речовини. У деяких варіантах здійснення значення IC50 протипухлинного засобу становить, наприклад, від 0 до 1 мкМ, від 1 до 4 мкМ, або перевищує 4 мкМ, наприклад, становить від 4 до 10 мкМ або від 4 до 20 мкМ. У деяких варіантах здійснення другий терапевтичний засіб вибраний з однієї або декількох наступних сполук: сполука A9, сполука A16, сполука A17, сполука A21, сполука A22, сполука A25, сполука A28, сполука A48 та сполука 49.

У деяких варіантах здійснення сполуку A28 (або сполуку, споріднену зі сполукою A28) вводять у дозі приблизно від 5 до 10 або від 10 до 30 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A22 (або сполуку, споріднену зі сполукою A22) вводять у дозі приблизно 200 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A17 (або сполуку, споріднену зі сполукою A17) вводять у дозі приблизно від 400 до 600 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A16 (або сполуку, споріднену зі сполукою A16) вводять у дозі приблизно від 400 до 600 мг перорально один раз на день. У деяких варіантах здійснення сполуку A29 (або сполуку, споріднену зі сполукою A29) вводять у дозі приблизно від 200 до 400 або від 300 до 400 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A24 (або сполуку, споріднену зі сполукою A24) вводять у дозі приблизно від 200 до 600 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A23 (церитиніб) (або сполуку, споріднену з церитиніб) вводять у дозі приблизно 750 мг один раз в день. У деяких варіантах здійснення сполуку A8 (або сполуку, споріднену зі сполукою A8) вводять у дозі приблизно від 200 до 400 або від 300 до 400 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A5 (або сполуку, споріднену зі сполукою A5) вводять у дозі приблизно від 100 до 125 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A6 (або сполуку, споріднену зі сполукою A6) вводять у дозі приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A1 (або сполуку, споріднену зі сполукою A1) вводять у дозі приблизно від 200 до 300 або від 200 до 600 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A40 (або сполуку, споріднену зі сполукою A40) вводять у дозі приблизно від 150 до 250 мг. У деяких варіантах здійснення сполуку A10 (або сполуку, споріднену зі сполукою A10) вводять у дозі приблизно від 400 до 700 мг, наприклад, вводять три рази на тиждень впродовж 2 тижнів та з

переривом на один тиждень. У варіантах здійснення інгібітор BCR-ABL вводять у дозі приблизно від 20 мг два рази на день до 80 мг два рази на день.

Нижче як приклад представлений аналіз huMLR та аналіз В-клітинної або Т-клітинної проліферації.

5 Змішана лімфоцитарна реакція у людини

Змішана лімфоцитарна реакція (MLR) являє собою функціональний аналіз, за допомогою якого вимірюють проліферативну відповідь лімфоцитів від однієї людини (респондери) на лімфоцити від іншої людини (стимулятори). Для виконання алогенної MLR, клітини-мононуклеари периферичної крові (PBMC) від трьох донорів були виділені зі світлого краю кров'яного згустку невідомого типу HLA (Kantonspital Blutspendezentrum, Берн та Аарау, Швейцарія). Клітини підготовляли при концентрації 2×10^5 у 0,2 мл культурального середовища, що містить середовище RPMI 1640 Glutamax™ з додаванням 10 % фетальної телячої сироватки (FCS), 100U пеніциліну/100 мкг стрептоміцину, 50 мкМ 2-меркаптоетанолу. Двонаправлені реакції цих людей були проведені шляхом змішування PBMC від двох різних донорів у співвідношенні 1:1 та спільного культивування у трьох повторах у плоскодонних 96-лункових культуральних планшетах протягом 6 днів при температурі 37 °C, 5 % CO₂, з використанням 8-точкового діапазону концентрацій тестуємих сполук або за їх відсутності. Клітини піддавали імпульсній обробці 3Н-тимідином (1 мкКі/0,2 мл) протягом останніх 16 годин культивування, та включення радіоактивної мітки використовувалося для вимірювання клітинної проліферації. Концентрація, при якій відбувається 50 % інгібування від максимальної відповіді huMLR (IC₅₀), розраховувалася для кожної сполуки. У якості позитивного контролю інгібування huMLR використовувався циклоспорин.

Аналіз проліферації людських В-клітин

Використовували PBMC, свіжовиділені по градієнту щільності Ficoll-Paque із крові людини, та піддавали негативній В-клітинній ізоляції. В-клітини ресуспендували у культуральному середовищі (RPMI 1640, HEPES, 10 % FCS, 50 мкг/мл гентаміцину, 50 мкМ 2-меркаптоетанолу, 1x ITS (інсулін, трансферин та селеніт натрію), 1 x замінні амінокислоти) у концентрації 9×10^4 на лунку у плоскодонних 96-лункових планшетах для культивування. Стимуляцію В-клітин проводили за допомогою молекули людського антитіла проти IgM (30 мкг/мл) та IL-4 (75 нг/мл) або за допомогою ліганду CD40 (3 мкг/мл) та IL-4 (75 нг/мл) з використанням 7-точкового діапазону концентрацій тестуємих сполук або за їх відсутності. Через 72 години культивування при 37 °C, 10 % CO₂, клітини піддавали імпульсному впливу 3Н-тимідину (1 мкКі/лунку) протягом останніх 6 годин культивування. Після цього В-клітини збирали та включення тимідину вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильнику. Розраховувалися середні значення з кожного повтору обробок, та отримані дані вносили у програму XLfit 4 для визначення відповідних значень IC₅₀.

Аналіз проліферації людських Т-клітин

Використовували PBMC, свіжовиділені по градієнту щільності Ficoll-Paque із крові людини, та піддавали негативній Т-клітинній ізоляції. Т-клітини готували у культуральному середовищі (RPMI 1640, HEPES, 10 % FCS, 50 мкг/мл гентаміцину, 50 мкМ 2-меркаптоетанолу, 1x ITS (інсулін, трансферин та селеніт натрію), 1 x замінні амінокислоти) у концентрації 8×10^4 на лунку у плоскодонних 96-лункових планшетах для культивування. Стимуляцію Т-клітин проводили за допомогою молекули людського антитіла проти CD3 (10 мкг/мл) або молекули людського антитіла проти CD3 (5 мкг/мл), та молекули антитіла проти CD28 (1 мкг/мл) з використанням 7-точкового діапазону концентрацій тестуємих сполук або за їх відсутності. Через 72 години культивування при 37 °C, 10 % CO₂, клітини піддавали імпульсному впливу 3Н-тимідину (1 мкКі/лунку) протягом останніх 6 годин культивування. Проліферацію клітин вимірювали по включенню тимідину, що дозволяло визначити IC₅₀ для кожної тестуємої сполуки.

Понижувальні модулятори імунної системи

У альтернативному варіанті здійснення молекули антитіла проти PD-1, розкриті у винаході, застосовуються для одержання антиідіотипових пептидів або антитіл (Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept, " World Allergy Organiz. J. 3(6):195-201; Nardi, M. et al. (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients, " J. Exp. Med. 191(12):2093-2100) або міметиків (Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells, " Int. Immunol. 15(9):1073-1080; Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases, " Mediators Inflamm. 2010:674363) B7-H1 або PD-1. Такі молекули слугують як сурогати PD-1, і, таким чином, при їх введенні суб'єктові відбувається понижувальна модуляція імунної системи у цього суб'єкта, що імітує зв'язування B7-H1-PD-1 або сприяє такому зв'язуванню. Ці молекули є

корисними при лікуванні реакції трансплантат проти хазяїна. Аналогічним чином, антитіла-агоністи, які I) підсилюють зв'язування між згаданими антитілами та згаданим рецептором/лігандом, або II) запускають сигнальну трансдукцію при безпосередньому зв'язуванні з B7-H1 або з PD-1, є корисними як агоністи сигнального шляху B7-H1-PD-1 і, таким чином, можуть застосовуватися при лікуванні запальних та аутоімунних захворювань, шляхом прямої або опосередкованої дії як агоністу рецептору.

Біспецифічні антитіла, що проявляють імуноспецифічне зв'язування та з PD-1 та з B7-H1, здатні зв'язуватися і з антиген-представляючими клітинами (APC) і з Т-клітинами, і, таким чином, сприяти колокалізації APC- та Т-клітин. Така колокалізація полегшує здатність таких клітин зв'язуватися одна з іншою за допомогою молекул B7-H1 та молекул PD-1, які не утворюють комплекс із антитілом, або за допомогою коінгібуючих молекул. Завдяки такому зв'язуванню відбувається понижувальна модуляція імунної системи реципієнта.

Понижувальна модуляція імунної системи є бажаною при лікуванні запальних та аутоімунних захворювань, та реакція трансплантат проти хазяїна (GvHD). Приклади аутоімунних захворювань, які можна лікувати шляхом введення антитіла відповідно до даного винаходу, включають без обмеження такі захворювання, як: осередкова алопеція, анкілозуючий спондиліт, антифосфоліпідний синдром, аутоімунна хвороба Аддісона, аутоімунні захворювання надниркових, аутоімунна гемолітична анемія, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит та орхіт, аутоімунна тромбоцитопенія, хвороба Бехчета, бульозний пемфігоїд, кардіоміопатія, целіакія-спру, дерматит, синдром хронічної втоми та імунної дисфункції (CFIDS), хронічні запальні демієлінізуючі полінейропатії, синдром Чарга-Стросса, рубцовий пемфігоїд, синдром CREST, хвороба холодних агглютининів, хвороба Крона, дискоїдний вовчак, есенціальна змішана криоглобулінемія, фіброміалгія-фіброміозит, гломерулонефрит, хвороба Грейвса, синдром Гійєна-Барре, тиреоїдит Хашимото, ідіопатичний легеневий фіброз, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ITP), IgA-нейропатія, ювенільний артрит, плоский лишай, системний червоний вовчак, хвороба Мен'єра, змішане захворювання сполучної тканини, розсіяний склероз, оптиконевромієліт (NMO), цукровий діабет 1 типу 1 або імуніопосередкований цукровий діабет, міастенія, пухирчатка звичайна, перніціозна анемія, вузликовий поліартеріїт, поліхондрит, полігландулярні синдроми, ревматична поліміалгія, поліміозит та дерматоміозит, первинна агаммаглобулінемія, первинний біліарний цироз, псоріаз, псоріатичний артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматоїдний артрит, саркоїдоз, склеродермія, синдром Шегрена, синдром м'язової скутості, системний червоний вовчак, еритематозний вовчак, артеріїт Такаюсу, темпоральний артеріїт/артеріїт гігантських клітин, поперечний мієліт, виразковий коліт, увеїт, васкуліти, такі як васкуліт - герпетиформний дерматит, вітіліго та гранулематоз Вегенера.

Приклади запальних захворювань, які можна попереджати, лікувати або контролювати у відповідності зі способами відповідно до винаходу, включають без обмеження астму, енцєфаліт, запальну хворобу кишечника, хронічну обструктивну хворобу легень (ХОХЛ), алергійні захворювання, септичний шок, легеневий фіброз, недиференційовані спондилоартропатії, недиференційовані артропатії, артрит, запальний остеоліз та хронічне запалення, обумовлене хронічними вірусними або бактеріальними інфекціями.

Таким чином, антитіла та їх антигензв'язуючі фрагменти відповідно до даного винаходу є корисними у лікуванні запальних та аутоімунних захворювань.

Види діагностичного застосування

У одному з аспектів даний винахід відноситься до способу діагностики для виявлення присутності білку PD-1 *in vitro* (наприклад, у біологічному зразку, наприклад, у біоптаті тканини, наприклад, з ракової тканини) або *in vivo* (наприклад, візуалізація *in vivo* у суб'єкта). Спосіб включає: (I) контактування зразку з молекулою антитіла відповідно до винаходу, або введення суб'єктові молекули антитіла; (необов'язково) (II) контактування еталонного зразку, наприклад, контрольного зразку (наприклад, біологічного контрольного зразку, наприклад, плазми, тканини, біоптату) або контрольного суб'єкта); та (III) виявлення утворення комплексу між молекулою антитіла та зразком або суб'єктом, або контрольним зразком або суб'єктом, при цьому зміна, наприклад, статистично значима зміна, в утворенні комплексу у зразку або у суб'єкті у порівнянні з контрольним зразком або суб'єктом, свідчить про присутність у зразку білку PD-1. Молекула антитіла може піддаватися прямому або опосередкованому міченню детектуємою речовиною для полегшення виявлення зв'язаного або незв'язаного антитіла. Підходящі детектуємі речовини включають різні ферменти, простетичні групи, флуоресцентні матеріали, люмінесцентні матеріали та радіоактивні матеріали, як описано вище та більш докладно описано нижче.

Термін "зразок", по відношенню зразків, використовуваних для виявлення поліпептидів, включає без обмеження клітини, клітинні лізати, білки або мембранні екстракти клітин, рідини організму або зразки тканин.

Утворення комплексу між молекулою антитіла та PD-1 може бути виявлене шляхом вимірювання або візуалізації та зв'язуючої молекули, приєднаної до PD-1-антигену, або неприєднаної зв'язуючої молекули. Можуть застосовуватися загальноприйняті аналізи виявлення, наприклад, фермент-зв'язаний імуноферментативний аналіз (ELISA), радіоімуноаналіз (RIA) або імуногістохімічне дослідження тканини. У якості альтернативи мічення молекули антитіла, можна досліджувати у зразку присутність PD-1 за допомогою конкурентного імуноаналізу з використанням стандартів, мічених детектуємою речовиною та молекули неміченого антитіла. У цьому аналізі поєднують біологічний зразок, мічені стандарти та молекулу антитіла, та проводять кількісне визначення міченого стандарту, пов'язаного з неміченою зв'язуючою молекулою. Кількість PD-1 у зразку назад пропорційна кількості міченого стандарту, пов'язаного з молекулою антитіла.

Нуклеїнові кислоти

Винахід також відноситься до нуклеїнової кислоти, що містить нуклеотидні послідовності, які кодують варіабельні області важкого та легкого ланцюгів, та області CDR або гіперваріабельні петлі у молекулах антитіл проти PD-1 відповідно до винаходу. Наприклад, винахід відноситься до першої та другої нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельні області важкого та легкого ланцюга, відповідно, у молекулі антитіла проти PD-1, вибраній з однієї або декількох молекул антитіл, розкритих у винаході. Нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, як зазначено у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті ідентичну їй (наприклад, послідовність, ідентичну зазначеній послідовності щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або з більш високим ступенем ідентичності, або яка відрізняється не більше ніж на 3, 6, 15, 30, або 45 нуклеотидів від послідовностей, представлених у таблицях даного винаходу.

У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві або три області CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області важкого ланцюгу, який має амінокислотну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті гомологічну (наприклад, послідовність, ідентичну зазначеній послідовності щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або що має одну або декілька замін, наприклад, консервативних замін). У інших варіантах здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві або три області CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області легкого ланцюгу, що містить амінокислотну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті, гомологічну (наприклад, послідовність, ідентичну зазначеній послідовності щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або що має одну або декілька замін, наприклад, консервативних замін). Ще у одному варіанті здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість областей CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу, що має амінокислотну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті гомологічну зазначеній послідовності (наприклад, послідовність, ідентичну їй щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або що має одну або декілька замін, наприклад, консервативних замін).

У деяких варіантах здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві або три області CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області важкого ланцюгу, що має нуклеотидну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, послідовність, по суті гомологічну їй (наприклад, послідовність, ідентичну їй щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або здатну до гібридизації в умовах вимог строгості, описаних у винаході). У іншому варіанті здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві або три CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельної області легкого ланцюгу, що має нуклеотидну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті гомологічну їй (наприклад, послідовність, ідентичну їй щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або більше, та/або здатну до гібридизації в умовах вимог строгості, описаних у винаході). Ще у одному варіанті здійснення нуклеїнова кислота може містити нуклеотидну послідовність, що кодує щонайменше одну, дві, три, чотири, п'ять або шість областей CDR або гіперваріабельні петлі з варіабельних областей важкого та легкого ланцюгу, що має нуклеотидну послідовність, зазначену у таблицях даного винаходу, або послідовність, по суті гомологічну їй (наприклад, послідовність, ідентичну їй щонайменше приблизно на 85 %, 90 %, 95 %, 99 % або з більш

високим ступенем ідентичності, та/або послідовність, здатну до гібридизації в умовах вимог строгості, описаних у винаході).

У іншому аспекті дана заявка відноситься до клітин-хазяїв та векторів, що містять нуклеїнові кислоти відповідно до винаходу. Нуклеїнові кислоти можуть бути присутніми у одному векторі або у різних векторах, що присутні у одній і тій же клітині-хазяїні або у різних клітинах-хазяїнах, як описано більш детально нижче.

Вектори

Даний винахід додатково відноситься до векторів, що містять нуклеотидні послідовності, які кодують молекулу антитіла відповідно до винаходу. У одному варіанті здійснення вектори містять нуклеотиди, що кодують молекулу антитіла відповідно до винаходу. У одному варіанті здійснення вектори містять нуклеотидні послідовності, описані у винаході. Вектори включають без обмеження вірус, плазмід, космід, фаг лямбда або штучну хромосому дріжджів (YAC).

Можна використовувати численні векторні системи. Наприклад, у векторів одного класу використовуються елементи ДНК, які отримані з вірусів тварин, таких як, наприклад, вірус бичачої папіломи, вірус поліоми, аденовірус, вірус коров'ячої віспи, бакуловірус, ретровіруси (вірусу саркоми Рауса, MMTV або MOMLV) або вірус SV40. У векторах іншого класу використовуються елементи РНК, отримані із РНК-вмісних вірусів, таких як вірус Semliki Forest, вірус східного кінського енцефаліту та флавівіруси.

Додатково, клітини, які стійко інтегрують цю ДНК у свої хромосоми, можуть бути вибрані за допомогою введення одного або декількох маркерів, які дозволяють проводити відбір трансфікованих клітин-хазяїв. Маркер може надавати, наприклад, прототрофність ауксотрофному хазяїну, біоцидну стійкість (наприклад, до антибіотиків), або стійкість до важких металів, таких як мідь, або тому подібне. Селектуємий маркерний ген може бути або прямо пов'язаний з послідовностями ДНК, призначеними для експресії, або введений у ту ж клітину шляхом котрансформації. Для оптимального синтезу мРНК також можуть бути необхідні додаткові елементи. У число таких елементів можуть входити сигнали сплайсингу, а також транскрипційні промотори, підсилювачі та сигнали термінації.

Після підготовки для експресії вектору експресії або ДНК-послідовності, що містить ці конструкції, вектори експресії можуть бути трансфіковані або введені у відповідну клітину-хазяїна. Для розв'язку цього завдання можна застосовувати різні технології, такі як, наприклад, злиття протопластів, преципітацію фосфатом кальцію, електропорацію, ретровірусну трансдукцію, вірусну трансфекцію, методику генної гармати, трансфекцію на основі ліпідів або інші загальноприйняті методики. У випадку злиття протопластів, клітини вирощують у середовищі та піддають скринінгу на відповідну активність.

Способи та умови культивування отриманих трансфікованих клітин та відновлення продукованої молекули антитіла відомі фахівцям у даній галузі та можуть бути змінені або оптимізовані залежно від конкретного вектору експресії та клітини-хазяїна ссавця, використовованого у даному винаході.

Клітини

Даний винахід також відноситься до клітин-хазяїв, що містять нуклеїнову кислоту, яка кодує молекулу антитіла відповідно до винаходу.

У одному варіанті здійснення клітини-хазяї створені за генно-інженерним способом для того, щоб вони містили нуклеїнові кислоти, що кодують цю молекулу антитіла.

У одному варіанті здійснення клітини-хазяї створені за генно-інженерним способом з використанням експресійної касети. Поняття "експресійна касета" відноситься до нуклеотидних послідовностей, які здатні впливати на експресію гену у клітинах-хазяївах, сумісних з такими послідовностями. Такі касети можуть включати промотор, відкриту рамку зчитування з інтронами або без інтронів, та сигнал термінації. Також можна використовувати додаткові фактори, необхідні або корисні для ефективної експресії, такі як, наприклад, індукований промотор.

Винахід також відноситься до клітин-хазяїв, що містять вектори, описані у даному винаході.

Клітина може являти собою, без обмеження, еукаріотичну клітину, бактеріальну клітину, клітину комахи або людську клітину. Підходящі еукаріотичні клітини включають без обмеження клітини Vero, клітини HeLa, клітини COS, клітини CHO, клітини HEK293, клітини BHK та клітини MDCKII. Підходящі клітини комах включають без обмеження клітини Sf9.

Таблиця 1

Амінокислотні та нуклеотидні послідовності для молекул мишачих, химерних та гуманізованих антитіл. Молекули антитіл включають мишачі mAb BAP049, химерні mAb BAP049-chi та BAP049-chi-Y та гуманізовані mAb BAP049-hum01-BAP049-hum16 та BAP049-клон-A-BAP049-клон-E. Показані амінокислотні та нуклеотидні послідовності важкого та легкого ланцюгу, областей CDR, варіабельних областей важкого та легкого ланцюгів, та важкого та легкого ланцюгів.

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL WI GNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCT R WTTGTGAYWGQGLTVTVSA
SEQ ID NO: 7	ДНК VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGGA GCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCA CTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTG AGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGAT GAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCA CCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC GGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAV YYCTRWTGTGAYWGQGLTVTVSA
SEQ ID NO: 9	ДНК VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGGA GCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACCA CTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTG AGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGAT GAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTCCA CCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTCTG CGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTG GGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQAEDLAVYYCQ

		NDYSPCTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	ДНК VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGCAG GAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGA CAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCA GGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGGGAAT CTGGGGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGTAACAGATTT CACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTAT TACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACGTTCCGAGGGGGGA CCAAGCTGGAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAV YYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ДНК VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCCT TGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCG ATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATCCTC CACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGACTC TGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAV YYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 21	ДНК HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTG GAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAG GCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGAC ACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATC TGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGA CGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGC TCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGG TCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGAC CATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGAT

		CTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC AGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAA CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAA GGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG CAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAV YYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	ДНК VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAAGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCC TTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGG ACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGA GCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL LEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDS AVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ДНК HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAAGCCTG GAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAA GGCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTT TAACCTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAG ACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGAC ATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTG GGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGT CCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGC TGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACC TGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAG TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAG TTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCTCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAA

		GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQAEDLAVYYC QNDYSYPCTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	ДHK VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGCA GGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAA CCAGGGCAGCCTCCTAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGG CAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACGTTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQAEDLAVYY CQNDYSYPCTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNMFYPREAKVQWKVДHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	ДHK LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGC AGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTG TTAGACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCAGGGCAGCCTCCTAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCA CTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATC TGTAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAG ACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAT CGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL WIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVY YCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	ДHK VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCC TTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGA CTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGC TTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGCTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHENHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 21	ДHK HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACAT TCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACA AGGCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTT CTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTA GACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGA CATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACT GGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTG TCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGC CCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGT GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGCGCACGAAGACCTACACGTGCAACG TAGATCACAAAGCCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGT CCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCAGCTGAGTT CCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCCAAG GACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC TCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAA CCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGT CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC ACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL LEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDS

		AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	ДНК VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTGG AGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAGGCC TTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGG ACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAG CTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGGL EWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	ДНК HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCTG GAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTG ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGGACAAG GCCTTGAGTGGATTGGAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCT AACTTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTGACTGTAGA CACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCCAGCCTGACA TCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACTACTGG GACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCT CTCCGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACG TAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAACCCA AGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCT GGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCT CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG AGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF

(Chothia)		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQAE DLAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	ДHK VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACA GCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTG GGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGG CAGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAG TTATCCGTACACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQPPKLLIFWASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISVQAE DLAVYYC QNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL NNFYPREAKVQWKVДHKLQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	ДHK LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGCA GGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAAC CAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGGG AATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGT TTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTG TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTG T CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCAC C CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT G CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTC A ACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGA

		TGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATT GGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWRQATGQGLE W MGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC TRWTTGTGAYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG C LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS L GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP R EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE N NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAATTCTG ATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCAC GAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAG GGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGC CCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTTCCCC CCAAAACCCAAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTACCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCTCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACG CCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGA GCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14	LCDR2	WAS

(Chothia)		
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	ДHK VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACC TGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGGGA ATCTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA ATTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACT TATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	ДHK LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAG ACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACC TGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGGGA ATCTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA ATTCACCTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACT TATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTC TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДHK VH	GAAGTGACAGCTGGTGACGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGAAGTACTGGGACGGGA GCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTTYWMHWVRQATGQGL

		EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED AVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCC GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAA ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTG AGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACG GGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCTCCG CTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGG TCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGAC CATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCA ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA AGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSYGTDFTLTIN NIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAG GAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTAG ACAGTGGAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAAC

		CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGGG AATCTGGGATCCCACCTCGATTCACTGGCAGCGGGTATGGAACAG ATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATAT TACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFC QNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDHLQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGT AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTG TTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCC ACTAGGGAATCTGGGATCCCACCTCGATTGCGCAGCGGGT ATGGAACAGATTTTACCCTCACAAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACA CGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCC CAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAAGTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRWTGTGAYWGQGTITVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACATTAC CACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCC TTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGA GCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS

		RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGG CTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCAACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGG GAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCCGC TTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTC CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAA CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGG TCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGAC CATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCA ACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAA AGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFC QNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGGTATGGAACA GATTTTACCCTCACAAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCAT ATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFC QNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

		NNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	ДHK LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAG GAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTAG ACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAAC CTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCACCTCGATTCAAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTGAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTCCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCAGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTC CCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAG GCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCT AACTTCGATGAGAAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGG GACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRG LEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPCC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQQEEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 53	ДHK HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAAGTTCAAGAACAGATTACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATG

		GACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGT CTTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCA GTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAAT GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPED IATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 55	ДHK VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTC TGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCA GCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGC ATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAG TGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTA TCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPED IATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ДHK LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCC AGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTG TTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCC ACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGAT

		CTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA GATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTAC ACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCG GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGAC AAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATC TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGA CGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGL EWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED AVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCAC CACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGA GCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTC CACCAAGGGCCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGA GCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC TTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC

		AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCA TGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGT CTTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDIA YYCQNDYSYPYTFGQGQTKVEIK
SEQ ID NO: 55	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCC AGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCT GTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAG CAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCA TCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGT GGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGAAATGATTATAGTT ATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPED IATYYCQNDYSYPYTFGQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTA TCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTG GGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGT GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGAAATGATT ATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC

		GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCC CGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACA CATTACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACG ATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTAC TGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQA TGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGRVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTG GCTACACATTACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCG ACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATA TTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGT TCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACG AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTG GGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGAC CGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGT AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAG TTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGT CCCCCAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA

		CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA GGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAT GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCG TCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC AGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLAEADAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	ДHK VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGT CAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTG ACCTGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTC GAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTT ACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTGTCAGAAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLAEADAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFPAKQVQWKVДHKLQSGNSQ ESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	ДHK LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGT CAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTG ACCTGTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCC CTCAGAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC CTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAAC ATATTACTGTGTCAGAAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG AGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGC

		CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCC CGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACAC ATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGG TGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGAT TACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACA AGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGGCAC CACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTG GCTACACATTACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGAC AGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTT ATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAA GAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGG AGCTTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTC CGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGG

		GGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGA CACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGT TCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAA GGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED AATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 63	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCT GGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTA TAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAAA TCAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCC AGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCT GTTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTG AAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCG TACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA

		GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCAC CACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCC TTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACT TCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACG GGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGL EWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGP PCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACAT TCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAG AGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGT TCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGAC CGTGTCTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCT GGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAG GTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG

		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAC GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGT CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQNDYSYPYTFGQGKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAG GGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTG CAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYC QNDYSYPYTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVДНКLQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTG CAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC TGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCC GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAA CTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACA AATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDK SRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCC GGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTC ACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCT AACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGA CAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA TCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGG GACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCC TCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC CCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGA TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCC AAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGA CACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT ACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCA CGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCT

		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACAC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK PGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДHK VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAAA CCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGA CAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTG CAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQNDYSYPYTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДHK LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTCTGTGACTCCA AAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTACCAGCAGAA ACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTA GGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGC TGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC TGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3	HCDR3	WTTGTGAY

(Chothia)		
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRWTGTGTAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTAC CACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCT TGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCA AGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTTYWMHWIRQSPSRGLE WLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCTRWTGTGTAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 53	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTAC CACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCC TTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTT CGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGA CACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGC TTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCAC CAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGC ACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCC CACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACC CCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCAACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCC CGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCTGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLD SGNQNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32	LCDR3	QNDYSYPYT

(Kabat)		
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK PGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGQTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ДHK VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTT AGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACT AGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGAT GCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG TTCGGCCAAGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQNDYSYPYTFGQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ДHK LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTC TGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCAT CCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGC TGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATC CGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTA CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG AGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCC CGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACAC ATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGG

		TGGTTCTAACTTCGATGAGAAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSL LSLGK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGACAGCTGGTGACGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTG GTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACC GCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGA CTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCT GGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCGTGCCCA GCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCT CCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCA GCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCC GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ДHK VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAATCAAAGAAGTCTTGTGACCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGG CATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGA AGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTT ATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQK PGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVДHKLQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ДHK LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTC CAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAATCAAAGAAGTCTTGTGACCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGG CATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGA AGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGT TATCCGTACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACA CAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДHK VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCC CGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACAC ATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTG GTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGA TTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTAC AAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCC

SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSED TAVYYCTR WTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLT V LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGTG GTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTAC CGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGAT GGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC GAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATG CCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAG TCTTCCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC AGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCC CATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTC CCGTGCTGGAAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTA ACCGTGAGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYL QKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEA EDAATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIK

SEQ ID NO: 75	ДНК VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTTGACCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTG GGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGT GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAG CCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATG ATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKSSQSLDLSGNQKNFLTWYL QKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEA EDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVДНКLQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
SEQ ID NO: 77	ДНК LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGA GTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAGTCTTTGACCTGGT ACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTA GCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAAT GATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGG TGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTC TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGC CCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTA CACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTG GTAAGTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAG AGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTG TATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTG GGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL

		SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV D HKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 41	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCC CGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACA CATTCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTG GTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTACGA TTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTAC AAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCA CCACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCC GTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA ACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG GGCAGCAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCC CCATGCCCAACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACC ATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGACGTG AGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAT GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC TCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCC TCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	ДНК VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCA CCC TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCT

		GTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCT GAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCC GTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHLQSGNSQESVTEQDSKDST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	ДНК LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCC TTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCT GTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCT GAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCC GTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAACGTAC GGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGAC GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	ДНК VH	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACA CATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCAT CGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACT GGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTAC AAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS

		VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	ДНК HC	CAGGTTCACTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACA CATTCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCAT CGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTG GTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCAT CTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGCACCAC CGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACA GCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACC GGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTA CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCC CCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACC ATCAGTCTTCTGTCCCCCACCACCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAAGACACGCCTCCCGTGTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLAEADAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	ДНК VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTAGACAGTGGAAATCAAAGAATTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTCGAGGT TCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATC

		AGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCA GAATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCA AGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLAEADAATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDHLQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	ДНК LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTC TCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAG AGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTG GTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCA GTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTGAG AATGATTATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAA GGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTTYWMHWIRQSP SRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 83	ДНК VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGCG TACACATTACCACTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGT CCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCC TGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGT ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTT ACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTTYWMHWIRQS PSRGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL

		PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	ДНК HC	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAG CCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGC TACACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGT CCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATC CTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAA CAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCC ACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGG CTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTA CACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCAC CGTGCCCGAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTT CCTGTTCCCCCCTAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCCTGGACA AGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEA EDAAT YYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДНК VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCC AAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTG TTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCA GAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCC ACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGA TCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGA

		AGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTA CACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDHLQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCC AAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGT TAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCAC TAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATG CTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACACGTT CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 87	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAG CCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGC TACACATTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAG GCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTAT CCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAA CAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTG TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAP GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 89	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC

		GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCATC TCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAG ATGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCA CCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTC TTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCC CCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACC ATCAGTCTTCTGTTCCTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGG ATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAAC CATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGA CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEA EDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	ДHK VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAG TCTGTTAGACAGTGGAATCAAAGAAGTCTTGACCTGGTA CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTG GGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATT ATAGTTATCCGTACACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA

		ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	ДНК LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCC AAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTG TTAGACAGTGGAATCAAAAGAACTTCTTGACCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGGGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCAGTGG ATCTGGGACAGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTG AAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGT ACACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACA GCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT
BAPO49-клон-A HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACA CCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCG GCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACCG GCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCA TCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGT TCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAC CCGGTGGACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLT PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
SEQ ID NO: 92	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTC ACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGG GCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTC

		CAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCACCGCCG ACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGA TCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACAACCG GCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGCACACAGTGACCGTGTCT CTCTGCTTCTACCAAGGGGGCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCC TGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGT GCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG GAGAGCAAGTACGGCCCCACCCTGCCCCCCTGCCAGCCCCC GAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCACAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTG TGTGGTGGTGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGA GTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATC GAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCC AGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCT TCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCA GGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAР049-клон-А LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFF ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	ДНК VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTCT CCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGCAAGTCCTCCAGTCC CTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTACTG GGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGG CTCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVДНKLQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	ДНК LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTCT CCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGCAAGTCCTCCAGTCC

		CTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTACTG GGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGG CTCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCT GCAGCCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTA CTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC AAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGT GTCTGCTGAACAATTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGT GGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGC CCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTG
BAPO49-клон-В HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 95	ДНК VH	Gaggtgcagctggtgcagtcaggcgccgaagtgaagaagcccggcgagtcactgagaat ttagctgtaaaggtcaggctacacctcactacactgagtcagtcgggtccgccaggct accggtcaaggcctcgagtgagtggttaatatctacccggcaccggcggtcctaacttc gacgagaagtttaagaatagagtgactatcaccggcgataagtcactagcaccgcctata tggaactgtctagcctgagatcagaggacaccggcgtctactactgcactaggtggactac cggcacaggcgctactgggtcaaggcactaccgtgaccgtgtctagc
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPSP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPE VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSDEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	ДНК HC	Gaggtgcagctggtgcagtcaggcgccgaagtgaagaagcccggcgagtcactgagaat tagctgtaaaggtcaggctacacctcactacactgagtcagtcgggtccgccaggct ccggtcaaggcctcgagtgagtggttaatatctacccggcaccggcggtcctaacttcg acgagaagtttaagaatagagtgactatcaccggcgataagtcactagcaccgcctatat ggaactgtctagcctgagatcagaggacaccggcgtctactactgcactaggtggactac cggcacaggcgctactgggtcaaggcactaccgtgaccgtgtctagcgtagcacta agggcccgctcgtgtccctggcacctgttagccggagcactagcgaatccaccgctg ccctcggtgctggtcaaggattactccggagcccgtagccgtgctggaacagcg gagccctgacctccggagtcacacctccccgctgtgtgcagagctccgggtgtactc gctgtcgtcggtgtcacggtgcctcatctagcctgggtaccaagacctacactgcaacg tgaccacaagcctccaactaaggtggacaagcgctgcaatcgaagtacggccca ccgtgccgcctgtcccgccggagttcctcgccggtccctcggtcttctgttccaccga agccaaggacactttgatgattccccgacccctgaagtacatgcgtgtgctggtgacgtg

		tcacaggaagatccggaggtgcagttcaattggtacgtggatggcgtcgaggtgcacaacg ccaaaaccaagccgagggaggagcagttcaactccactaccgctcgtgtccgtgctg acggtgctgcatcaggactggctgaacgggaaggagtacaagtgc aaagtgtccaaca agggacttcctagctcaatcgaaaagaccatctcgaaagccaagggacagccccggga accccaagtgtataccctgccaccgagccaggaagaaatgactaagaaccaagtctca ttgactgcctgtgaagggtcttaccatcgatcgccgtggaatgggagtcacacgg ccagccggaaaacaactacaagaccacccctccggtgctggactcagacggatccttct ccttactcgcggtgaccgtggataagagcagatggcaggagggaaatgtgtcagctg ttctgtgatgcatgaagccctgcacaaccactacactcagaagtcctgtccctctccctggga
BAP049-клон-B LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA YYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	ДHK VL	Gagatcgtcctgactcagtcacccgctaccctgagcctgagccctggcgagcgggctaca ctgagctgtaaatctagtcagtcactgctggatagcggaatcagaagaactcctgacctg gtatcagcagaagcccggtaaagcccctaagctgctgactactggcctctactagaga atcaggcgtgccctctaggttagcggtagcggtagtgccaccgacttcaccttactatctc tagcctgcagcccgaggatctgctacactactactgtcagaacgactatagctaccctac acctcggtcaaggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQK PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	ДHK LC	Gagatcgtcctgactcagtcacccgctaccctgagcctgagccctggcgagcgggctac actgagctgtaaatctagtcagtcactgctggatagcggaatcagaagaactcctgacc tggtatcagcagaagcccggtaaagcccctaagctgctgactactggcctctactaga gaatcaggcgtgccctctaggttagcggtagcggtagtgccaccgacttcaccttacta tctctagcctgcagcccgaggatctgctacactactactgtcagaacgactatagctacc ctacacctcggtcaaggcactaaggctcgagattaagcgtagcggtggccgctcccagcgt gtcatctccccccagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagcgtggtgtgcc tgctgaacaacttaccctgggagggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcctg cagagcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacct cagcctgagcagcacctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcataaggtgtac gcctgcgaggtgacccaccaggcctgtccagccccgtgaccaagagcttcaacagg gcgagtgc
BAP049-клон-C HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5	HCDR2	YPGTGG

(Chothia)		
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCT GGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCT TCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGGCC AGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GGCG GCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCAC CGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCTCC CTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGG ACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTG ACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQ GLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEHNHYTQKSL SLSLG
SEQ ID NO: 92	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACAC CTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCGG CCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTATCCTGGCACC GG CGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCT CCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTG GACAACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGT GACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCTCC CTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCG TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAG CGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTA CACCTGTAACGTGGACCAACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGGAGTGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCTGC CCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCG AGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCC GAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACC TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCAACAAGGGCC TGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC AGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGA AGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAG CCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAF049-клон-C LC		

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAED AATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 99	ДНК VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGTGAC CCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGTCCTCCAGT CCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCT CCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCC AGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAGA ACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAG GTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEA EDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVCLNNFYPRKAVQWVKVДНKLQSGNSQESVTE QDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
SEQ ID NO: 100	ДНК LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGTGA CCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGTCCTCCCA GTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGA TCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAG ATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACT GCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCC CAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCACAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAPO49-клон-D HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3	HCDR3	WTTGTGAY

(Chothia)		
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSR GLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 101	ДНК VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCC TGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACAC CTTCACCACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTC TAGGGGCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACCG GCGGCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTACCA TCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGA ACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCA GATGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGCACA ACAGTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRG LEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPCC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 103	ДНК HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCT GGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCTCTA GGGGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTACCCTGGCACCGGCG GCTCCAACCTTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTACCATCTC CCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCC CTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGG ACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAACAGT GACCGTGTCTCCCTCCGCTTCTACCAAGGGGCCCCAGCGTGTCCC CCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCCGCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCT GAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCA AGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGGTTGGAGAGCAAGTACGGCCCCACCCTGCC CCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCTCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC AGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAG GAGGACCCCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTT TAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTC CAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGC CAGCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCG TGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAA GACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTC CTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGA GGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAPO49-клон-D LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11	LCDR2	WASTRES

(Kabat)		
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCNQNDYSYPYTFGQGQTKVEIK
SEQ ID NO: 104	ДНК VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTCTC CAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCT GCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGGGCC TCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCG GCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCC GAGGACGCCGCCACTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTACC CCTACACCTTCGGCCAGGGCACCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATY YCNQNDYSYPYTFGQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVДНКLQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 105	ДНК LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCACTGTCT CCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCC CTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGG CTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCT GGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAGAACGAC TACTCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCACCAAGGTGGA AATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCC CCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCAGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG CCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACC TACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG CGAGTGC
BAPO49-клон-Е HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 95	ДНК VH	Gaggtgcagctggtgcagtcaggcgccgaagtgaagaagcccgcgagtcactgag

		aattagctgtaaaggttcaggctacacctcactacactgtagtcactgggtccgccag gctaccggtcaaggcctcgagtggatgggtaatatctacccggcaccggcggtctaa cttcgacgagaagtttaagaatagagtactatcaccgcccagataagctactagcaccgc ctatatggaactgtctagcctgagatcagaggacaccgcccgtctactactgactaggtg actaccggcacaggcgctactgggtcaaggcactaccgtgaccgtgtctagc
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSFLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	ДНК HC	Gaggtgcagctgggtcagtcaggcgccgaagtgaagaagcccgagtcactga gaattagctgtaaaggttcaggctacacctcactacactgtagtcactgggtccgcc aggctaccggtcaaggcctcgagtggatgggtaatatctacccggcaccggcggt ctaactcgacgagaagtttaagaatagagtactatcaccgcccagataagctactagc accgcctatatggaactgtctagcctgagatcagaggacaccgcccgtctactactgca ctaggtggactaccggcacaggcgctactgggtcaaggcactaccgtgaccgtgt ctagcgctagcactaaggcgccgtccgtgtcccccctggcacctgtgacgggagcac tagcgaatccaccgtgccctcggtgcctggtaaggattacttccggagcccggtg accgtgtcctggaacagcgagccctgacctccggagtgcacaccttccccgtgtg ctgcagagctccgggtgtactcgctgctgctgggtgcacggtgcctcatctagcctgg gtaccaagacctacactgcaacgtggaccacaagcctccaactaagggtggaca agcgcgctgaatcgaagtacggcccaccgtgccgcctgtcccgcgccggagttcct cggcggtccctcggtcttctgttccaccgaagcccaaggacactttagatttccgc accctgaagtacatgcgtggctggtgacgtgtcacaggaagatccggaggtgcagt tcaattgtacgtggatggcgctgaggtgcacaacgcaaaaaccaagccgagggagg agcagttcaactccacttaccgctgctgctccgtgctgacggtgctgcatcaggactggc tgaacgggaaggagtagaagtgcaaagtgtccaacaagggacttctagctcaatcg aaaagacctctcgaaagccaaggacagccccgggaacccaagtgtataacct gccaccgagccaggaagaaatgactaagaaccaagtctcattgacttgcctgtgaag ggcttctacctatcgatcgcctggaatgggagtgcaacggccagccggaaaac aactacaagaccacctccggtgctggactcagacggatccttctctactcgcgg ctgaccgtggataagagcagatggcaggagggaatgtgtcagctgttctgtgatgcat gaagccctgcacaaccactacactcagaagtccctgtccctctccctggga
BAPO49-клон-Е LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTTISL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIK
SEQ ID NO: 106	ДНК VL	Gagatcgtcctgactcagtcaccgctaccctgagcctgagccctggcgagcgggt acactgagctgtaaactagtcagtcactgctggatagcggaatcagaagaactcc tgacctggtatcagcagaagcccggtcaagcccctagactgctgatctactggcctc tactagagaatcaggcgtgccctctagggttagcggtagcggtagtggcaccgacttc

		accttactatctctagcctggaagccgaggacgccgctactactgtcagaacg actatagctaccctacaccttcggtcaaggcactaaggctcgagattaag
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLAEADAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDHKLQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	ДНК LC	Gagatcgtcctgactcagtcacccgctaccctgagcctgagccctggcgagcgggc tacactgagctgtaaactagtcagtcactgctgtagcggaatcagaagaactcc tgacctggatcagcagaagcccggtcaagccctgactgctgatctactgggcctct actagagaatcaggcgtgccctctagggttagcggtagcggtagtgccaccgacttca ccttactatctctagcctggaagccgaggacgccgctactactgtcagaacgac tatagtacccctacaccttcggtcaaggcactaaggctcgagattaagcgtacgggtggc cgctcccagcggtgtcatcttccccccagcgagcagcagctgaagagcggcaccgc cagcgtggtgtgctgctgaacaacttctacccccgggaggccaagggtcagtgga gggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcagga cagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacctgagcaaggccgac tacgagaagcataagggtgtacgcctgaggtgacccaccagggcctgtccagccc cgtgaccaagagcttcaacaggggagtgctgc
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGT T CAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGT TCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

(Chothia)		
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTT CAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGA GAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTCTTGACC

SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum02 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAG AAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum02 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAA AGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAG TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum03 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO:	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG

119 (Kabat)		
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum04 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGT TCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum04 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum05 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum05 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC

SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum06 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum06 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAG AACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum07 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAG AAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum07 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO:	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

120 (Chothia)		
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAG AAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAA AGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		

SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum10 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCA AAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum11 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGA GAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum11 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum12 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO:	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGA

109 (Kabat)		GAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum12 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum13 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATG AGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum13 LC		
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA AACTTCTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTA _c

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAc
BAP049- hum14 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAA GAACCTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAA GTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAc
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAc
BAP049- hum15 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGA ACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049- hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGA AGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACTTAC
SEQ ID NO:	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

112 (Chothia)		
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049- hum16 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAA AGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-клон- A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACC GGCGGCTCCA ACTTCGAC GAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACC GGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-клон- A LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC AGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-клон- B HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCGGCACC GGCGGCTCTAACTTCGACG AGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

BAPO49-клон- B LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCA GAAGAAGTTCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAPO49-клон- C HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACG AGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAPO49-клон- C LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC AGAAGAAGTTCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAPO49-клон- D HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGAC GAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAPO49-клон- D LC		
SEQ ID NO:	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC

127 (Kabat)		AGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-клон- E HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGA CGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-клон- E LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Таблиця 2

Амінокислотні та нуклеотидні послідовності каркасних областей важкого та легкого ланцюгу для гуманізованих mAb BAP049-hum01-BAP049-hum16 та BAP049-клон-A-BAP049-клон-E

	Амінокислотні послідовності	Нуклеотидні послідовності
VHFW1 (тип a)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGG TTCT (SEQ ID NO: 148)GAAGTGCAGCTGGTGCAGTC TGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGC GGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTT CA (SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (тип b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW2	WVRQATGQGLEWMG	TGGGTGCCACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAG

(тип а)	(SEQ ID NO: 153)	TGGATGGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGG AATGGATGGGC (SEQ ID NO: 155) tgggtccgccaggctaccgggtcaaggcctcgagtggatgggt (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (тип b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGA GTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGA ATGGCTGGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (тип c)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCCTTGA GTGGATGGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (тип а)	RVTITADKSTSTAYMELSSLR SEDVAVYYCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATC TGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTC CACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATC CGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGAT CAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)
VHFW3 (тип b)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGTTTCACCATCTCCCGGGACAAGTCCAAGAA CACCTGTACCTGCAGATGAAGTCCCTGCGGG CCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCTCTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCTCTCC (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (тип а)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT C (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGT CCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (тип b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATL SC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGT CACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTCTGC (SEQ ID NO: 179) Gagatcgtcctgactcagtcacccgctaccctgagcctgagccctggcg agcgggctacactgagctgt (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (тип c)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPA SI (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (тип d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASI SC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTI	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC

(тип е)	TC (SEQ ID NO: 185)	TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (тип а)	WYQQKPGQAPRLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGAC TGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 189) tggtatcagcagaagcccggtcaagcccctagactgctgatctac (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (тип б)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAGCTCCTAAGC TCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 192) Tggtatcagcagaagcccggtaaagcccctaagctgctgatctac (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (тип с)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA GCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (тип а)	GVPSRFSGSGSGTDFFTISS LEAEDAATYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTTACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCC TGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTACGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCT GGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (тип б)	GIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTTCAGTGGCAGCGGGTA TGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3 (тип с)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPDDFATYYC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGA TCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCT GGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (тип д)	GVPSRFSGSGSGTDFFTISS LQPEDIATYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAAGTGGATC TGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) Ggcgtgccctctaggttagcggtagcggtagtgccaccgacttca ccttactatcttagcctgcagcccaggatctgctacactactgt (seq id no: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG (SEQ ID NO: 210) ttcgggtcaaggcactaagggtcgagattaag (SEQ ID NO: 211)

Амінокислотні послідовності константної області важких ланцюгів людського IgG та людського легкого ланцюгу-каппа

HC	IgG4 (S228P) мутантна амінокислотна послідовність константної області (система нумерації EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	амінокислотна послідовність константної області людського каппа-ланцюгу RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDHKLQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	IgG4 (S228P) мутантна амінокислотна послідовність константної області, зшитий C-кінцевий лізин (K) (система нумерації EU) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	IgG1 дикого типу ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	IgG1 (N297A) мутантна амінокислотна послідовність константної області (система нумерації EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	IgG1 (D265A, P329A) мутантна амінокислотна послідовність константної області (система нумерації EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	IgG1 (L234A, L235A) мутантна амінокислотна послідовність константної області (система нумерації EU) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності лідерних послідовностей важкого та легкого ланцюгу для гуманізованих mAb BAP049-клон-A-BAP049-клон-E

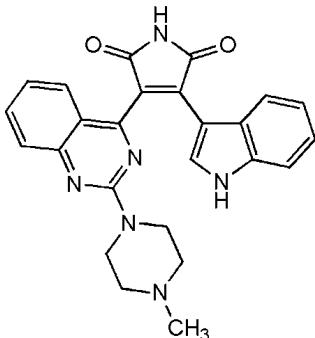
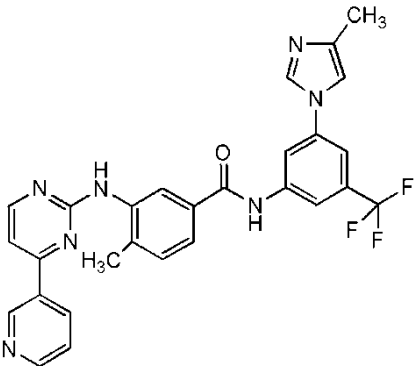
BAP049-клон-A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDA RC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-клон-B	HC	MAWVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-клон-C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDA RC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-клон-D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDA RC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-клон-E	HC	MAWVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

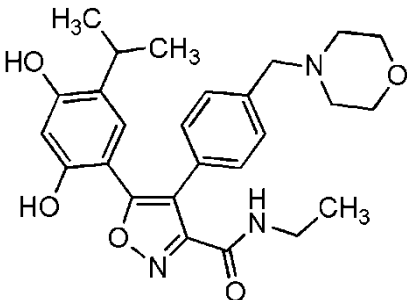
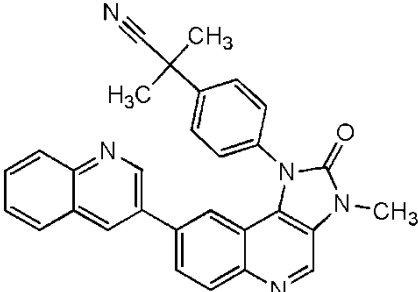
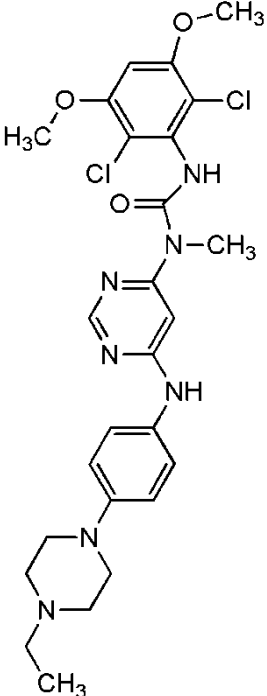
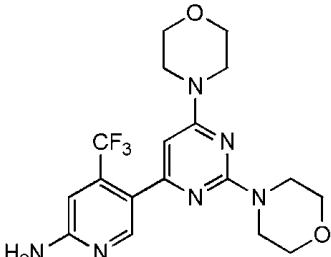
Таблиця 5. Див. розділ Приклади.

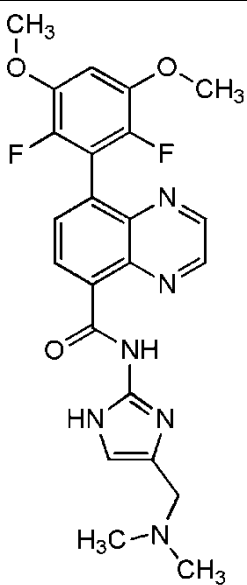
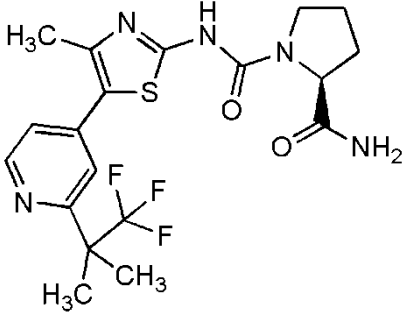
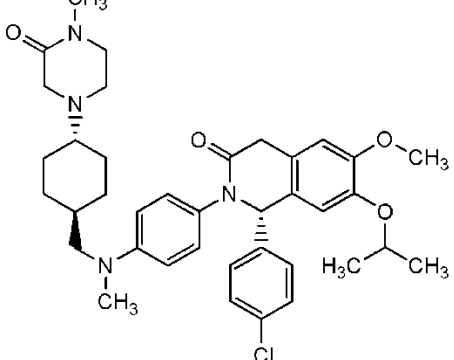
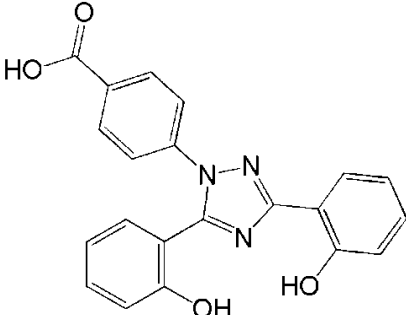
Таблиця 6. Див. розділ Приклади.

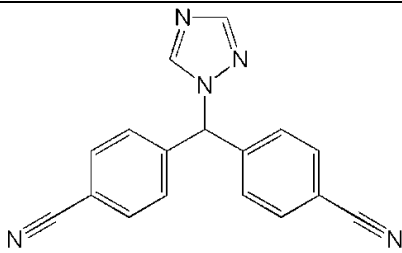
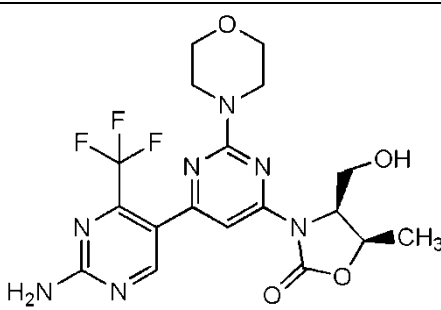
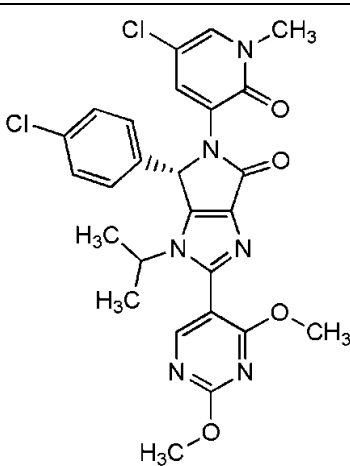
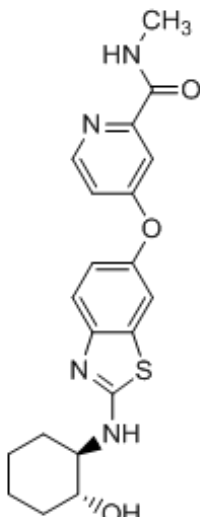
Таблиця 7.

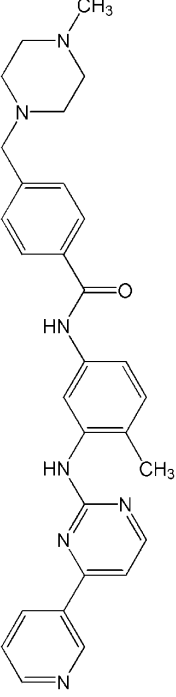
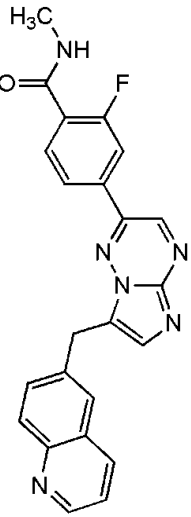
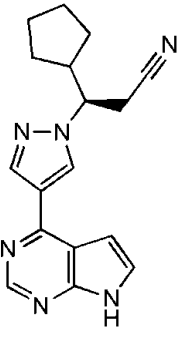
Вибрані терапевтичні речовини, які можуть бути введені у комбінації з молекулами антитіл проти PD-1, наприклад, у якості єдиної речовини, або у комбінації з іншими імуномодуляторами, описаними у винаході. Кожна публікація, зазначена у даній таблиці, включена у винахід як посилання у повному обсязі, включаючи усі приведені у ній структурні формули.

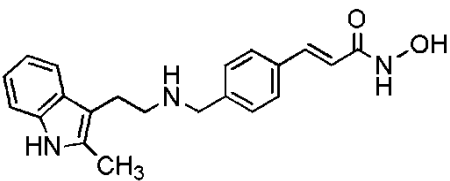
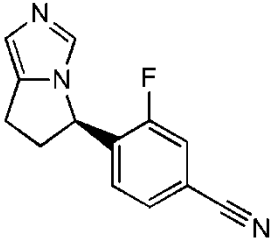
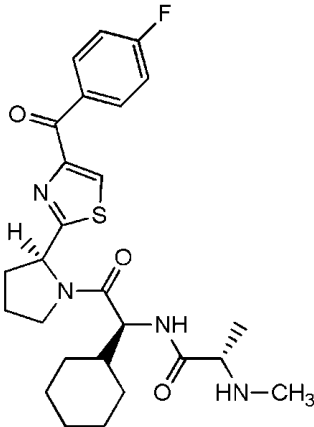
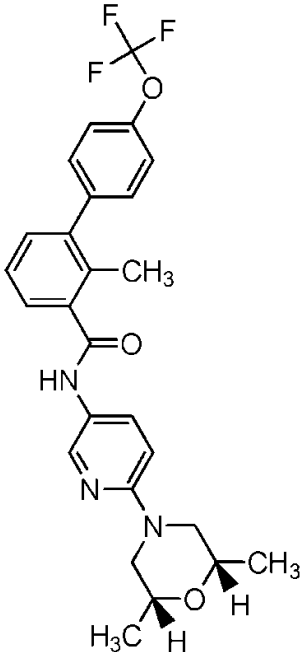
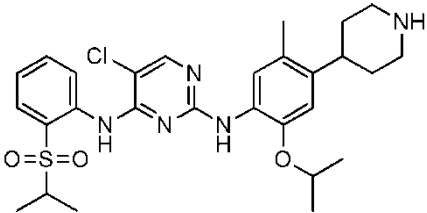
Позначення Сполуки	Видове позначення Торгова назва	Структурна формула сполуки	Патенти/ опубліковані патентні заявки
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нілотиніб гідрохлорид моногідрат Тасигна/TASIGNA®	 HCl • H ₂ O	WO 2004/005281 US 7169791

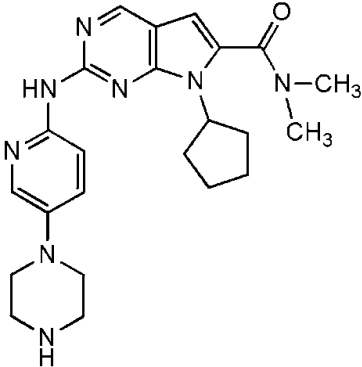
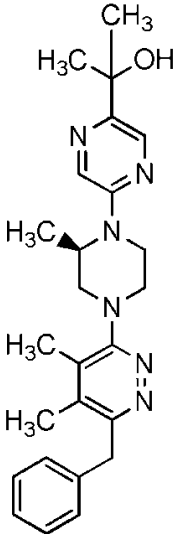
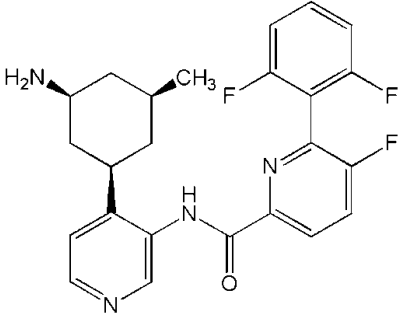
A3			<p>WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8450310</p>
A4	Дактолісіб		<p>WO 2006/122806</p>
A5			<p>US 8552002</p>
A6	Бупарлісіб		<p>WO 2007/084786</p>

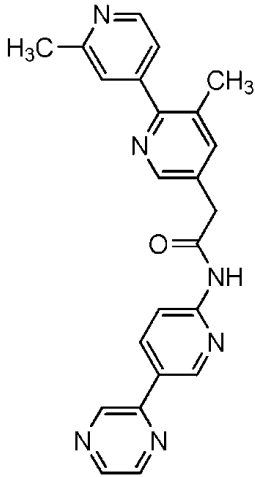
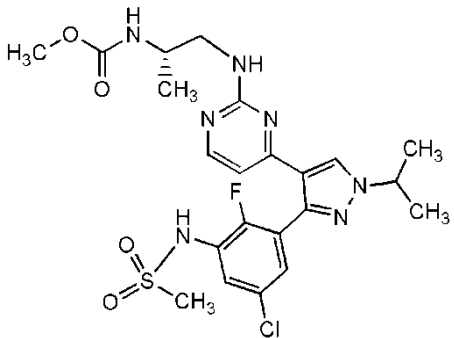
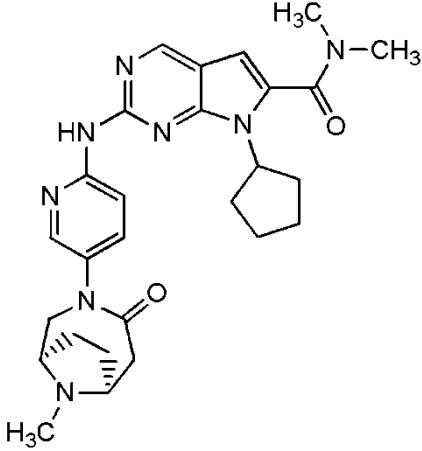
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		інгібітор CYP17	WO 2010/149755 US 8263635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786
A11	Деферазирокс Ексиджад/EXJADE®		WO 1997/049395

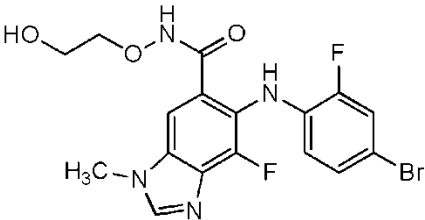
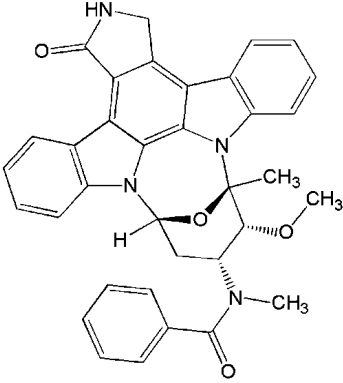
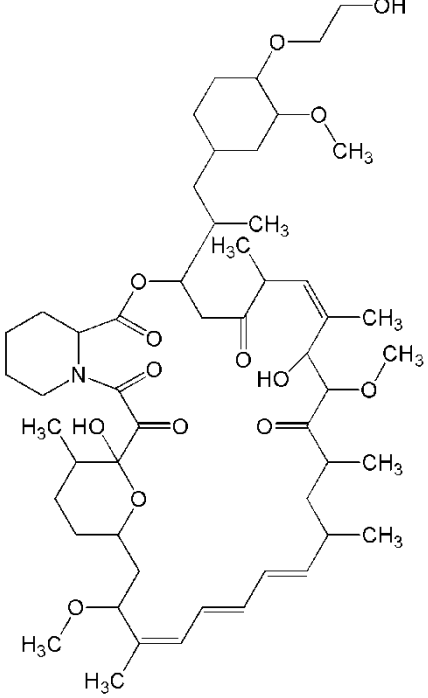
A12	Летрозол Фемара/FEMARA®		US 4978672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

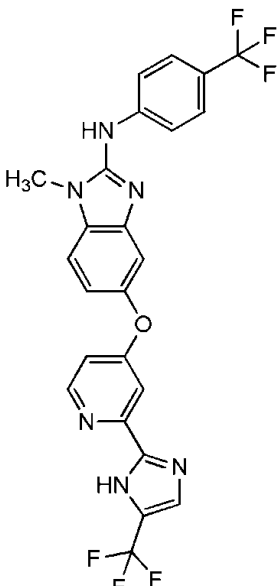
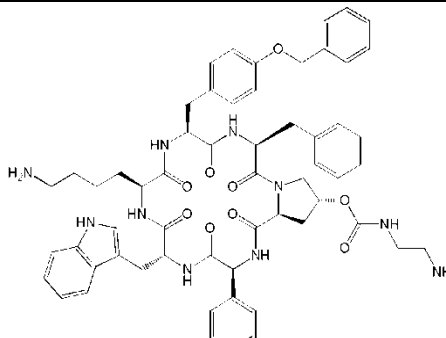
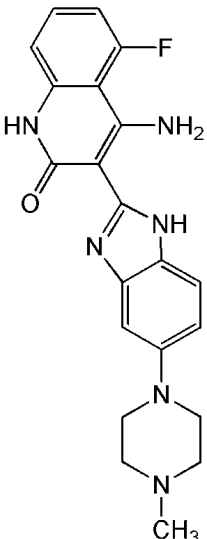
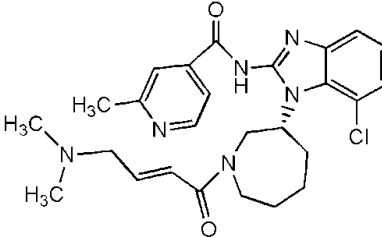
A16	Іматиніб мезилат Глівек/GLEEVEC®	 <p>мезилат</p>	WO 1999/003854
A17		 <p>Дигідрохлоридна сіль</p>	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A18	Руксолітиніб фосфат Джакаві/JAKAFI®	 <p>H₃PO₄</p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632

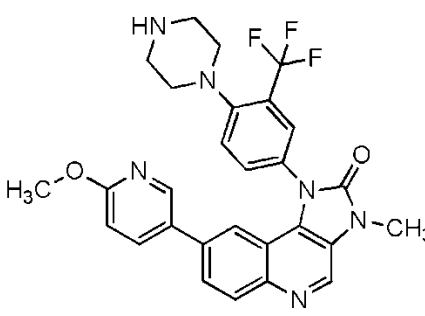
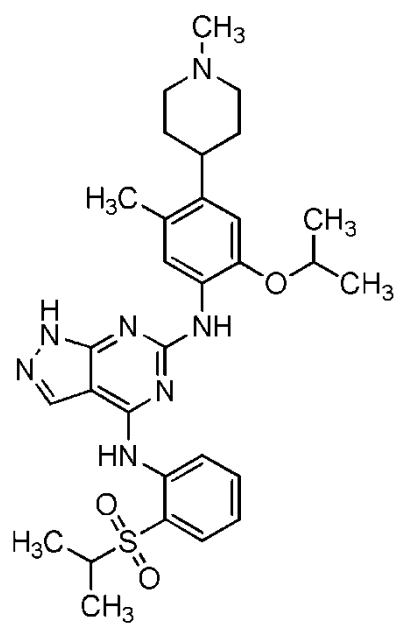
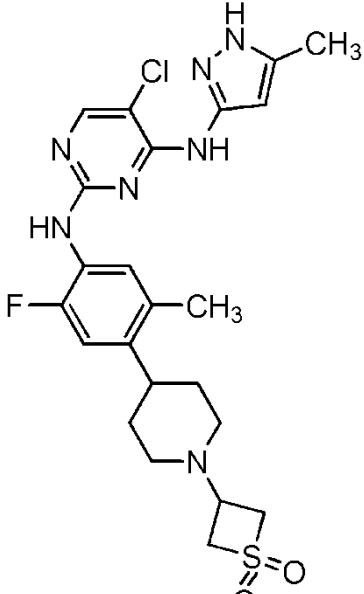
A19	Панобіностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Осилодростат		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336
A22	Сонідегіб фосфат		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8178563
A23	церитиніб Зикадіа/ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479

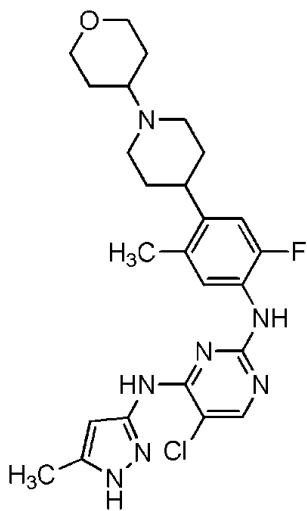
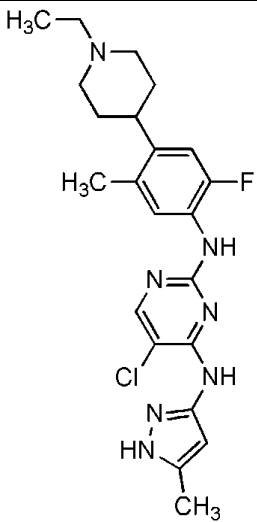
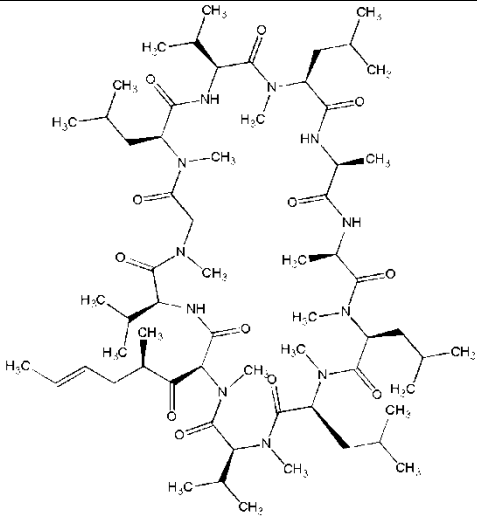
A24			US 8415355 US 8685980
A25			WO 2010/007120
A26		Людське моноклональне антитіло проти PRLR	US 7867493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO 2008/106692

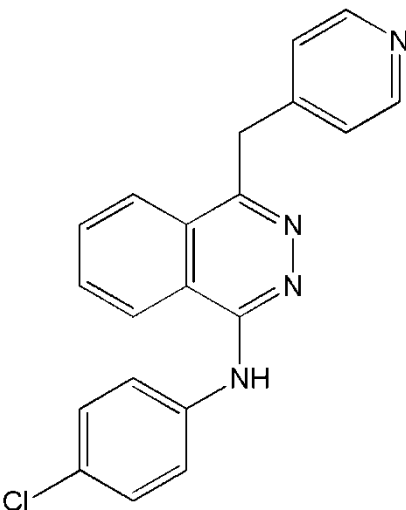
A28			WO 2010/101849
A29	Енкорafenіб		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Людське моноклональне антитіло проти HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A32		Кон'югат антитіло - лікарський засіб (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (див. Таблицю 1, параграф [00191]) Лінкер: SMCC (див. параграф [00117]) Корисне навантаження: DM1 (див. параграф [00111]) Див. також Формулу винаходу, п. 29
A33		Моноклональне антитіло або Fab проти M-CSF	WO 2004/045532

A34	Бініметиніб		WO 2003/077914
A35	Мідостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	Еверолімус Афінитор/®AFINITOR®		WO 2014/085318

A37			WO 2007/030377 US 7482367
A38	Пазиреотид діаспартат Сигніфор/SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7473761
A39	Довітініб		WO 2009/115562 US 8563556
A40			WO 2013/184757

A41			WO 2006/122806
A42			WO 2008/073687 US 8372858
A43			WO 2010/002655 US 8519129

A44			WO 2010/002655 US 8,519,129
A45			WO 2010/002655
A46	Валсподар Амдрей/AMDRA TM		EP 296122

A47	Ваталаніб сукцинат	 Сукцинат	WO 98/35958
A48		інгібітор IDH	WO2014/141104
A49		інгібітор BCR-ABL	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		інгібітор cRAF	WO2014/151616
A51		конкурентний інгібітор ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913

ПРИКЛАДИ

Представлені нижче приклади наведені для допомоги у розумінні даного винаходу, але не призначені, та не повинні вважатися яким-небудь обмеженням його обсягу.

5 Приклад 1: Гуманізація BAP049, антитіла проти PD-1

Мишаче моноклональне антитіло проти PD-1 BAP049 піддавалося гуманізації. Були отримані послідовності та тестові зразки шістнадцяти гуманізованих клонів BAP049 з унікальними послідовностями варіабельної області. Ці клони були додатково проаналізовані на їхні біологічні функції (наприклад, зв'язування антигену та блокування ліганду), структурні
10 характеристики та транзиторну експресію у клітинах CHO.

Приклад 1.1: Технологія та спосіб гуманізації

Гуманізацію BAP049 проводили з використанням комбінаторної бібліотеки людських зародкових каркасних областей (FW) варіабельної області. Технологія має на увазі перенос мишачих областей CDR у рамці у бібліотеку людських варіабельних областей (VR), яка була
15 сконструйована шляхом випадкової комбінації послідовностей людської зародкової лінії FW1, FW2 та FW3. Використовувалася тільки одна послідовність FW4, що представляє собою WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:169) для важкого ланцюга (HC) (згідно із системою Kabat, людська HC підгрупа I, № 21), та послідовність FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:208) для легкого ланцюга (LC) (згідно із системою Kabat, людський ланцюг каппа, підгрупа I, № 5). Бібліотека VR
20 послідовностей була злита з людськими послідовностями константної області (CR), важким ланцюгом (HC) людського IgG4 (S228P) та людським каппа-ланцюгом CR легкого ланцюга (LC), та отриману бібліотеку повнорозмірного IgG експресували у клітинах CHO для скринінгу. Скринінг проводили із супернатантами тканевих культур шляхом вимірювання зв'язуючої
25 авідності на антиген-експресуючих клітинах у аналізі ELISA у форматі цільної клітини або за допомогою FACS.

Гуманізацію проводили поетапно, починаючи з конструювання та експресії підходящого химерного mAb (мишача VR, IgG4 (S228P), людський каппа-ланцюг), яке може слугувати як компаратор для скринінгу гуманізованих клонів. Амінокислотні послідовності константної
30 області людського важкого ланцюга IgG4 (S228P) та людського легкого каппа-ланцюга показано у таблиці 3.

Гуманізацію VR з LC та HC виконували у двох незалежних етапах. Бібліотеку гуманізованої LC (huLC) спаровували з химерною HC (мишача VR, IgG4 (S228P)) та отримані "напівгуманізовані" mAb піддавали скринінгу на активність зв'язування за допомогою ELISA. Були обрані клони huLC з адекватною активністю зв'язування (\geq зв'язуванню химерного mAb).
35 Аналогічно, бібліотеку гуманізованої HC (huHC) спаровували з химерною LC (мишача VR,

людський каппа-ланцюг) та проводили скринінг на активність зв'язування за допомогою ELISA. Були обрані клони huNC з підходящою активністю зв'язування (\geq зв'язуванню химерного mAb).

Варіабельні області вибраних huLC та huNC секвенували для ідентифікації huLC та huNC з унікальними послідовностями (деякі клони з первісного етапу відбору можуть мати однакові LC або HC). Потім унікальні huLC та huNC були випадковим чином скомбіновані для створення невеликої бібліотеки гуманізованих моноклональних антитіл (humAb), яку експресували у клітинах CHO, та піддавали скринінгу на антиген-експресуючі клітини за допомогою ELISA та FACS. Клоні із зв'язуючою активністю, яка була такою ж або перевищувала активність зв'язування химерного mAb - компаратора, є кінцевим продуктом гуманізації.

Приклад 1.2: Послідовність мишачого mAb BAP049

Були визначені послідовності варіабельної області LC та HC мишачого mAb проти PD-1. Послідовності, отримані у двох незалежних аналізах, були ідентичними, як показано на фігурі 1.

Був проведений аналіз зародкової лінії, та результат частково показаний на фігурі 2A, як вирівнювання амінокислотної послідовності. Для легкого ланцюгу V-ген на 98,65 % ідентичний mIGKV8-19*01F (293/297 nts) та J-ген на 97,30 % ідентичний mIGKJ2*01F (36/37 nts). Для важкого ланцюгу V-ген на 92,83 % ідентичний mIGHV1S22*01F (259/279 nts), J-ген на 82,98 % ідентичний mIGHJ3*01F (39/47 nts), та D-ген являє собою mIGHD2-14*01F. Як показано на фігурі 2B, послідовність LC мишачого mAb містить неспарений Cys у положенні 102, який знаходиться у CDRL3 та виникає за допомогою точкової мутації у мишачому гені J2 ((tac \rightarrow tgc; Y \rightarrow C).).

Приклад 1.3: Конструювання химерного антитіла

Були отримано три варіанти химерного антитіла, які мали залишок Cys, Tyr або Ser у положенні 102 послідовності LC. Три химерні антитіла, тобто BAP049-chi (Cys), BAP049-chi (Tyr) та BAP049-chi (Ser) (також відомі як BAP049-chi, BAP049-chi-y та BAP049-chi-s, відповідно), були експресовані у клітинах CHO та протестовано на їхню здатність конкурувати з міченим мишачим антитілом за зв'язування з PD-1 клітин, що експресують Jurkat. Як показано на фігурах 3A-3B, ці три варіанти були нерозрізнені у експерименті з конкуренцією. Результати показують, що три химерні моноклональні антитіла (Cys, Tyr, Ser) однаково добре конкурують зі зв'язуванням з міченим мишачим mAb BAP049. Невелика відмінність між кривими химерного mAb та кривими мишачого mAb, імовірно обумовлене застосуванням різних способів визначення концентрації mAb. Концентрацію мишачого mAb визначали за допомогою вимірювання OD280, тоді як концентрації химерного mAb у супернатантах визначали за допомогою ELISA з використанням стандартного IgG4. Для гуманізованих антитіл був вибраний залишок зародкової лінії Tyr.

Амінокислотні послідовності важкого та легкого ланцюгів у химерних mAb BAP049-chi (Cys) показано у таблиці 1. Нуклеотидні послідовності важкого та легкого ланцюгів у химерному mAb BAP049-chi (Cys) показано у таблиці 1. У антитілах BAP049-chi (Tyr) та BAP049-chi (Ser) непарний Cys залишок у положенні 102 LC був замінений на залишок Tyr або Ser.

Приклад 1.4: Клоні гуманізованих антитіл

Як показано на фігурі 4, у результаті гуманізації були отримані шістнадцять клонів з афінністю зв'язування, порівняною з афінністю зв'язування химерного антитіла. На додаток до показників зв'язування, для кожного клону були представлені послідовності VR разом зі зразком mAb. Зразки були підготовлені за допомогою транзитornoї трансфекції клітин CHO та являли собою супернатанти тканинної культури. Показники концентрації антитіл у розчинах визначали за допомогою IgG4-специфічного ELISA.

Як показано на фігурі 5, шістнадцять унікальних клонів являють собою комбінації чотирьох унікальних послідовностей HC та дев'яти унікальних послідовностей LC. У FW-областях HC, послідовності HC являють собою комбінації однієї із двох різних VHFW1, однієї із трьох різних VHFW2, та однієї із двох різних послідовностей VHFW3. У FW-областях LC послідовності LC являють собою комбінації однієї з п'яти різних VLFW1, однієї із трьох різних VLFW2, та однієї із чотирьох різних послідовностей VLFW3. Амінокислотні послідовності та нуклеотидні послідовності варіабельних доменів важкого та легкого ланцюгів з гуманізованих клонів BAP049 показано у таблиці 1. Амінокислотні та нуклеотидні послідовності областей CDR важкого та легкого ланцюгу з гуманізованих клонів BAP049 також показано у таблиці 1.

На фігурі 5 показано, що зразки відрізняються за концентрацією mAb, у межах від 7,9 мкг/мл до 61,5 мкг/мл. Ці цифри є репрезентативними даними декількох експериментів із транзитornoю експресією.

Приклад 1.5: Аналіз гуманізованих клонів

Приклад 1.5.1: Аналіз активності зв'язування та специфічності зв'язування

Активність та специфічність зв'язування були виміряні у аналізі конкурентного зв'язування з використанням постійної концентрації мічених Alexa 488 мишачих mAb, серійних розведень тестуємих mAb та PD-1-експресуючих клітин 300.19. Інкубацію сумішей моноклональних

антитіл, що мають різні співвідношення концентрації тестуємого mAb та міченого mAb, проводили при температурі 4 °C протягом 30 хвилин. Потім проводили кількісне визначення зв'язаного міченого мишачого mAb, використовуючи обладнання FACS. Експеримент повторювали два рази. Результати показано на фігурах 6A-6B.

У межах точності експерименту, усі гуманізовані клони показують подібну активність конкуренції за зв'язування з міченим мишачим mAb. Ця активність також порівнянна з активністю батьківського мишачого mAb та химерного mAb. mAb були ранжирувані у порівнянні одне з іншим. Наприклад, клон може бути більш слабким конкурентом, якщо у обох експериментах крива певного клону розташована праворуч від кривої химерного mAb, або він може бути більш сильним конкурентом, якщо крива певного клону розташована ліворуч від кривої химерного mAb. Така система ранжирування використана у фігурі 7.

Приклад 1.5.2: Аналіз послідовностей

На основі структурних характеристик шістнадцять гуманізованих моноклональних антитіл були розділені на чотири групи та ранжирувані від А до Е. Результати показані на фігурі 7.

Приклад 1.5.3: Відбір гуманізованих клонів

На фігурі 7 наведені дані, які враховувалися при доборі гуманізованих клонів. Дані експресії (стовпець 2), варіабельність варіабельних областей по їх композиції (стовпець 3), відносні показники у аналізах зв'язування (стовпці 4 та 5) і також структурний аналіз (стовпець 6).

Відібрані клони були додатково протестовані на їхню здатність блокувати зв'язування PD-L1 та PD-L2 з PD-1 та підвищувати активність Т-клітин *in vitro* у аналізах з людськими РВМС.

Приклад 1.5.4: Блокування зв'язування ліганду

Мишаче моноклональне антитіло проти PD-1 блокує зв'язування природних лігандів PD-L1 та PD-L2 з білком PD-1, який експресується на клітинах у низьких концентраціях. Проводили порівняльні експерименти з мишачими та химерними антитілами, щоб визначити, чи зберігають гуманізовані клони здатність блокувати батьківське мишаче mAb.

Блокувальну здатність mAb оцінювали у аналізі конкурентного зв'язування при постійній концентрації злитого Fc-білку PD-L1-hulG1 або злитого Fc-білку PD-L2-hulG1, використовуючи серійні розведення тестуємих моноклональних антитіл та PD-1-експресуючі клітини 300.19. Інкубування проводили при температурі 4°C протягом 30 хвилин. Виявлення пов'язаних з лігандом злитих білків проводили з РЕ-кон'югованим F(ab')₂ фрагментом козячого антитіла проти людського IgG, яке не розпізнає mAb IgG4 (Southern Biotech 2043-09), та за допомогою проточної цитометрії. Результати показано на фігурах 8A-8B.

У межах точності експерименту гуманізовані клони, химерні антитіла та мишаче батьківське mAb проявляють порівнянну блокувальну активність у відношенні обох лігандів PD-L1 та PD-L2.

Приклад 1.5.5: Аналіз Т-клітинних епітопів

Гуманізовані моноклональні антитіла аналізували на Т-клітинні епітопи з використанням алгоритму Epibase™. Цей алгоритм аналізує кожен можливий пептид (кожен 10-мер щодо довжини білку із просуванням на одну амінокислоту) на зв'язування з HLA класу II. Epibase™ оцінює вільну енергію зв'язування (ΔG_{bind}) для кожного пептиду та обчислює передбачувану K_D ($\Delta G_{bind} = RT \ln K_D$). Потім пептиди одержують позначення S, M, або N, як такі, що мають сильне (S), середнє (M), слабе зв'язування або як незв'язуючі (N) речовини. Граничні значення, використовувані для цієї класифікації, відрізняються для кожного алотипу.

Дані були стандартизовані по шкалі ризику. Загальна "оцінка ризику" є сукупністю всіх потенційних епітопів для всіх протестованих алелей, зважених по афінності відповідних пептидів, з відкиданням усіх потенційні епітопів у послідовностях зародкової лінії (таким чином, більш низьке значення стає "краще").

Існують приблизно три категорії mAb, отримані з великої групи моноклональних антитіл з різними складами, як описано нижче.

Оцінка ризику приблизно 500: повністю людські моноклональні антитіла, отримані від людей, "гуманізованих" мишей, та з фагових бібліотек ("значення нижче 500 у дійсності є гарними навіть для повністю гуманізованих антитіл"). Гуманізовані mAb спеціально сконструйовані (навіть області CDR) з низькою оцінкою, та звичайно знаходяться у категорії ризику 500-700.

Оцінка ризику приблизно 900: типові CDR-трансплантовані антитіла, які мають повністю мишачі області CDR зі змінами або без змін у FW - області; до цієї категорії в основному відносяться підтверджені CDR-трансплантовані mAb.

Оцінка ризику приблизно 1500: химерні моноклональні антитіла.

Результати обраних гуманізованих mAb BAP049:

Клон №	Оцінка ризику
01	476
05	479
08	472
09	503
10	583
11	614

Вибрані гуманізовані клони мають низькі оцінки. Звичайно значення нижче 500 указують на низький ризик імуногенності навіть для повністю людських антитіл. Наприклад, людське mAb адалімумаб (Хуміра/Humira®), має оцінку 654, яка є відносно високою для людського mAb (на верхньому кінці кривої Гаусса), але більш низькою у порівнянні з типовим CDR-трансплантованим mAb.

Завершення та висновки

Мишаче моноклональне антитіло проти PD-1, BAP049, піддається гуманізації. Ця технологія включає клонування мишачих областей CDR у рамці зчитування в упорядковану бібліотеку людської зародкової лінії каркасних областей варіабельної області, експресію у клітинах CHO бібліотеки клонованих варіабельних областей у вигляді інтактних mAb, гуманізованих IgG4 (S228P), та відбір клонів, які зв'язуються з мішенню з порівнянню або з більш високою афінністю, ніж батьківське mAb. Таким чином, мишачі області CDR тестували для відбору підходящих людських каркасних послідовностей зародкової лінії, які зберігають свою конформацію та, відповідно, афінність та специфічність зв'язування батьківського мишачого mAb. Були отримані послідовності та тестові зразки шістнадцяти гуманізованих моноклональних антитіл з унікальними послідовностями варіабельної області, які пройшли тест зв'язування з PD-1-трансфікованими клітинами CHO. Ці клони були додатково проаналізовані на їхні біологічні функції (наприклад, зв'язування антигену та блокування ліганду), структурні характеристики та транзиторну експресію у клітинах CHO.

Приклад 2: Експресія BAP049, гуманізованого антитіла проти PD-1

П'ять гуманізованих клонів, описаних у прикладі 1, були вибрані для оцінки експресії у клітинах яєчника китайського хом'ячка (CHO).

Були сконструйовані вектори з єдиним геном (SGV) з використанням векторів GS Xceed Lonza (IgG4pro^{ΔK} для важкого ланцюгу та каппа для легкого ланцюгу). SGV піддавалися ампліфікації та транзиторно котрансфікувались у клітини CHOK1SV GS-KO для експресії у об'ємі 2,8 л.

Експресійні культури збирали на 6-й день після трансфекції та освітляли шляхом центрифугування та стерильної фільтрації. Освітлений супернатант клітинної культури очищали за допомогою одноетапної одноступінчастої хроматографії з білком А. Аналізи якості продукту за допомогою ексклюзивної високоефективної рідинної хроматографії (SE-BEPX), електрофорезу у поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE), ІЕФ та методики LAL проводили з використанням очищеного матеріалу у концентрації 1 мг/мл, що включає антитіла як контрольний зразок.

Приклад 2.1: Конструювання вектору

Послідовності кодуючих ділянок варіабельного домену легкого та важкого ланцюгу були синтезовані за допомогою GeneArt AG. Кодуючі ділянки варіабельного домену легкого ланцюгу субклонували у рXC-каппа, та кодуючі ділянки варіабельного домену важкого ланцюгу субклонували у вектори rXC-IgG4pro ΔK, відповідно, за допомогою N-кінцевого сайту рестрикції Hind III та C-кінцевих сайтів рестрикції BsiWI (легкий ланцюг) та ApaI (важкий ланцюг). Позитивні клони піддавали скринінгу шляхом ПЦР-ампліфікації (праймери 1053: GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO:226) та 1072: CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO:227)), та верифікували за допомогою рестрикційного розщеплення (з використанням подвійного розщеплення EcoRI-HF та Hind III-HF) та нуклеотидного секвенування гену, що представляє інтерес.

Приклад 2.2: Ампліфікація ДНК

Одиночну бактеріальну колонію пікірували у 15 мл середовища Лурії Бертані (LB) (LB бульйон, Sigma-Aldrich, L7275), що містить 50 мкг/мл ампіциліну, та інкубували при 37 °C протягом ночі із збовтуванням при 220 оборотах у хвилину. Отриману стартерну культуру використовували для інокуляції 1 л середовища Лурії Бертані (LB), що містить 50 мкг/мл ампіциліну, та інкубували при 37 °C протягом ночі зі збовтуванням при 220 оборотах у хвилину. Вектор ДНК виділяли за допомогою системи QIAGEN Plasmid Plus GigaPrep (Qiagen, 12991). У всіх випадках концентрацію ДНК вимірювали за допомогою спектрофотометру NanoDrop 1000

(Thermo-Scientific) та до 1 мг/мл доводили EB-буфером (10 мМ Tris-Cl, pH 8,5). Якість ДНК для векторів з єдиним геном оцінювали шляхом вимірювання співвідношення оптичної щільності A260/A280. Було встановлене значення у діапазоні від 1,88 до 1,90.

Приклад 2.3: Культивування клітин CHOK1SV GS-KO

- 5 Клітини CHOK1SV GS-KO культивували у середовищі CD-CHO (Invitrogen, 10743-029), доповненому 6 мМ глутаміну (Invitrogen, 25030-123). Клітини інкубували у інкубаторі зі струшуванням при температурі 36,5 °C, 5 % CO₂, 85 % вологості, 140 оборотів на хвилину. Клітини рутинним способом субкультивували кожні 3-4 дні, висіваючи їх у концентрації 2×10^5 клітин/мл та розмножували, щоб мати достатню кількість клітин, доступних для трансфекції.
- 10 Клітини відбраковувалися після 20 пересіювання.

Приклад 2.4: Транзиторні трансфекції клітин CHOK1SV GS-KO

- Транзиторні трансфекції проводили з використанням клітин CHOK1SV GS-KO, які культивували впродовж мінімум двох тижнів. Клітини були субкультивовані за 24 години до трансфекції, життєздатність клітин під час трансфекції становила 99 %.
- 15 Усі трансфекції проводили шляхом електропорації з використанням планшетної системи для електропорації Gene Pulse MXCell (Bio-Rad). Для кожної трансфекції життєздатні клітини ресуспендували у попередньо нагрітому середовищі до концентрації $2,86 \times 10^7$ клітин/мл. У кожну кювету/лунку додавали аліквотну кількість 80 мкг ДНК (1:1 співвідношення важких і легких ланцюгів SGV) та 700 мкл клітинної суспензії. Клітини проходили електропорацію при 300 В, 1300 мкФ. Трансфіковані клітини переносили у попередньо нагріті середовища у колбах Ерленмейєра та кювету/лунку промивали двічі попередньо нагрітим середовищем, яке також переносили у колби. Трансфіковані клітинні культури інкубували у інкубаторі зі збовтуванням при 36,5 °C, 5 % CO₂, 85 % вологості, 140 оборотів на хвилину протягом 6 днів. Життєздатність клітин та концентрації життєздатних клітин вимірювали у момент збору за допомогою
- 20 автоматизованого лічильника клітин Cedex HiRes (Roche).
- 25

Приклад 2.5: Афінна хроматографія білку А

- Супернатанти клітинних культур збирали та освітляли центрифугуванням при 2000 оборотах на хвилину протягом 10 хвилин, потім фільтрували через мембранний фільтр PES з розміром пор 0,22 мкм. Прояснений супернатант очищали за допомогою попередньо завантаженої 5 мл колонки HiTrap MabSelect Sure (GE Healthcare, 11-0034-94) на очиснику АКТА (10 мл/хвил.). Колонку врівноважували за допомогою 50 мМ фосфату натрію, 125 мМ хлориду натрію, pH 7,0 (врівноважуючий буфер) на 5 об'ємів колонки (CV). Після завантаження зразку колонку промивали врівноважуючим буфером у об'ємі 2 колонок з наступним промиванням 3-колонковим об'ємом 50 мМ фосфату натрію, 1 М хлориду натрію, pH 7,0, та повторювали
- 30 процедуру з врівноважуючим буфером у 2 об'ємах колонки. Продукт потім елюювали 10 мМ форміату натрію, pH 3,5 у об'ємі 5 колонок. Елюйовані фракції, що містять білок, відразу доводили до рівня pH 7,2 та фільтрували через фільтр із розміром пор 0,2 мкм.
- 35

- Спостерігали єдиний білок-вмісний пік під час фази елюювання. За допомогою аналізу SE-BEPX та SDS-PAGE було встановлено, що цей пік містить mAb. Вихід відновленого білку
- 40 показано у таблиці 5. Транзиторна експресія клонів була у діапазоні від 32,4 до 43,0 мг/л.

Таблиця 5

Вихід білку, титр, вміст мономеру та рівні ендотоксину

Продукт	Вихід* (мг)	Титр* (мг/л)	Вміст мономеру (%)	Рівні ендотоксину (EU/мг)
Клон А	107,5	38,38	93,94	0,04
Клон В	93,8	33,50	95,28	0,63
Клон С	90,7	32,38	97,83	0,04
Клон D	108,9	38,88	96,53	0,35
Клон Е	120,4	43,00	97,73	0,14

*Після очищення білку А

Приклад 2.6: Аналіз SE-BEPX

- Зразки білку А - очищених антитіл були проаналізовані у двох аналізах SE-BEPX на системі
- 45 BEPX серії Agilent 1200, з використанням колонки Zorbax GF-250 4 мкм 9,4 мм ID × 250 мм (Agilent). Перед введенням аліквотні кількості зразку у концентрації 1 мг/мл фільтрували через фільтр 0,2 мкм. Відповідно, вводили 80 мкл аліквоти та запускали на 15 хвилин зі швидкістю 1

мл/хвил. Рівень розчинних агрегатів аналізували за допомогою програмного забезпечення Chemstation (Agilent).

Були отримані хроматографічні профілі із часом утримання, що показують відсоток від загальної площі виявлених піків для тестуємих антитіл та контрольних антитіл IgG4. Ці продукти показують єдиний білковий пік приблизно від 8,65 до 8,72 хвилин, що порівнянне з контрольним людським антитілом IgG4 (приблизно 8,64 хвил.) та відповідає мономерному антитілу. Була виявлена невелика кількість (приблизно до 4-5 %) домішок з більш високою молекулярною масою, що відповідає розчинним агрегатам, згодом утримання приблизно від 7,43 до 8,08 хвилин.

Приклад 2.7: Аналіз SDS-PAGE

Були підготовлені відновлені проби для аналізу шляхом змішування з буфером для зразків NuPAGE 4 × LDS (Invitrogen, NP0007) та з відновлюючою речовиною для зразків NuPAGE × 10 (Invitrogen, NP0000), які інкубували при 70 °C протягом 10 хвилин. Для невідновлених зразків, відновник та термоінкубацію пропускали. Зразки піддавали електрофорезу на 1,5 мм NuPAGE 4-12 % з готовими гелями Bis-Tris Novex (Invitrogen, NP0335PK2), із проточним буфером NuPAGE MES-SDS у денатуруючих умовах. У гель вводили 10 мкл аліквоти попередньо пофарбованого SeeBlue Plus 2 антитіла зі стандартною молекулярною масою (Invitrogen, LC5925) та контрольне IgG4 антитіло у концентрації 1 мг/мл. 1 мкл кожного зразку у кількості 1 мг/мл наносили на гель. Після електрофорезу гелі забарвлювали InstantBlue (TripleRed, ISB01L) протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Образи забарвлених гелів аналізували на системі візуалізації Biospectrum (UVP).

Аналіз підтвердив наявність продуктів антитіл та гарний рівень чистоти. У невідновлюючих умовах спостерігалась переважаюча смуга білку, близького до 98 кДа, що порівнянне з контрольним антитілом IgG4. Контрольне IgG4-антитіло та один протестований клон додатково проявляє більш слабку смугу, що відповідає важкому плюс легкому ланцюгу напівантитіла приблизно у 70 кДа за невідновлюючих умов. Це є очікуваним для контрольного антитіла. Дві смуги спостерігалися за відновлюючих умов, що відповідає розміру важких ланцюгів (близьких до положення 49 кДа маркеру) та легких ланцюгів (близьких до положення 28 кДа маркеру) та порівнянне зі смугами, виявленими для контрольного IgG4 антитіла.

Приклад 2.8: Аналіз ізоелектричного фокусування (ІЕФ)

Невідновлюючі зразки білку А - очищеного антитіла піддають електрофорезу, як описано нижче.

5 мкг білку А - очищених зразків піддавали електрофорезу у гелі з градієнтом рН 3-10, 1,0 мм Novex (Invitrogen, EC66552BOX) з використанням рекомендованих виробниками умов проведення аналізів. У гель були введені аліквотні кількості 10 мкл маркерів ІЕФ, рН 3-10 (Invitrogen, 39212-01). Після електрофорезу гелі фіксували 10 %-ним розчином трихлороцтовою кислотою впродовж 30 хвилин, а потім забарвлювали барвником InstantBlue (TripleRed, ISB01L) впродовж ночі при кімнатній температурі. Образи забарвлених гелів аналізували на системі візуалізації Biospectrum (UVP).

Як показано у таблиці 6, тестуємі клони показують заряджені ізоформи при рівні рН маркерів від 7,4 до 8,0. Виявлені заряджені ізоформи мали небагато більш основну реакцію, ніж теоретично вирахований рівень рІ для цих антитіл, який прогнозувався у діапазоні від 6,99 до 7,56. Загальний зсув у бік ізоформ з більш основним зарядом передбачає наявність посттрансляційних модифікацій, таких як глікозилювання на молекулах. Клон С та клон Е показують співставні заряди ізоформ, що також узгоджується з теоретично розрахованим рІ, однаковим для обох клонів (6,99). Контрольне антитіло IgG4 має очікувані характеристики.

Таблиця 6

Заряджені ізоформи, виявлені за допомогою аналізу ІЕФ Novex

Продукт	рІ переважного заряду ізоформ*	Кислотні заряджені ізоформи*	Основні заряджені ізоформи*
Клон А	7,6	2х; від 7,5 до 7,55	7,7
Клон В	7,75	2х; від 7,5 до 7,6	7,8
Клон С	7,5	2х; від 7,4 до 7,5	7,55
Клон D	8,0	7,9	8,1
Клон Е	7,5	2х; від 7,4 до 7,5	7,55

* Оцінка показників рІ за забарвленими положеннями з кореляцією у порівнянні з маркером ІЕФ 3-10

Приклад 2.9: Аналіз ендотоксину

Рівні ендотоксину очищених білків вимірювались у кінцевих концентраціях (до 3,44 мг/мл) з використанням приладу Endosafe-PTS, з картриджем, способу на основі аналізу LAL (Charles River).

Як показано у таблиці 5, було встановлено вміст ендотоксину у діапазоні від 0,04 до 0,63 EU/мг.

Висновок

Були сконструйовані експресійні вектори GS з єдиним геном для вибраних гуманізованих моноклональних антитіл проти PD-1 та використані для транзитornoї трансфекції клітин CHO-K1SV GS-KO. Експресійну культуру у обсязі від 2,6 до 2,8 літрів інкубували у стандартних умовах протягом 6 днів, та отриманий у результаті супернатант клітинної культури очищали з використанням хроматографії з білком А. Титри після очищення зазначено у таблиці 5, з виявленням діапазоном від 32,38 до 43,0 мг/л. Вихід у відновлюючих умовах був у діапазоні від 90,7 до 120,4 мг.

Аналізи SDS-PAGE та SE-BEPX показали наявність невеликої кількості (до 6,06 %) розчинних агрегатів у продуктах, що в основному відповідає димерному антитілу для mAb. У моноклональних антитілах також виявлені домішки з більш високою молекулярною масою при часі утримання, який відповідає тримерним антитілам.

За допомогою ізоелектричного фокусування виявлено декілька заряджених ізоформ для всіх mAb. Серед моноклональних антитіл були виявлені ізоформи, у цілому з більш основною реакцією, ніж теоретично обчислений рівень pI для цих молекул, що припускає наявність посттрансляційних модифікацій. Було виявлено, що mAb мають значення pI, порівнянні з них теоретично розрахованими значеннями pI.

Рівні ендотоксину для всіх зразків вимірювали перед введенням зразків, та вони виявилися нижче 0,63 EU/мг.

Приклад 3: Визначення властивостей мишачих та гуманізованих антитіл проти PD-1

Приклад 3.1: Визначення властивостей мишачих антитіл проти PD-1

Аналізували афінність зв'язування з PD-1 мишачого антитіла проти PD-1, BAP049. Мишаче антитіло проти PD-1 зв'язується із злитим білком PD-1-Ig людини з K_D, яка становить 0,04 нмоль згідно вимірюванню за допомогою ELISA. Як показано у аналізі FACS, мишаче антитіло проти PD-1 зв'язується з клітинами Jurkat, трансфікованими PD-1 людини, з K_D 0,06 нмоль, з Т-клітинами мавп циномолгус (наприклад, CD4 Т-клітинами, активованими CD3/CD28) з K_D 0,4 нмоль, та з клітинами, трансфікованими PD-1 мавп циномолгус, з K_D 0,6 нмоль.

Блокуюча активність мишачого антитіла проти PD-1 BAP049 була проаналізована за допомогою конкурентного зв'язування. Мишаче антитіло проти PD-1 блокували зв'язування PD-L1 з клітинами 300.19, експресуючими людський PD-1, при IC50 0,3 нмоль. Це антитіло блокувало зв'язування PD-L2 з клітинами 300.19, експресуючими людський PD-1, з IC50 0,9 нмоль.

Був проаналізований ефект мишачого антитіла проти PD-1 BAP049 на експресію гамма-інтерферону (IFN-γ). Мишаче антитіло проти PD-1 викликає $2,3 \pm 1,1$ - разове збільшення експресії IFN-γ на клітинах, стимульованих анти-CD3 (0,1 мкг/мл), $2,5 \pm 2,0$ - разове збільшення експресії IFN-γ на клітинах, стимульованих стафілококовим ентеротоксином В (SEB) (3 пг/мл), та $2,8 \pm 0,8$ - разове збільшення експресії IFN-γ у порівнянні з клітинами, які стимулюються пептидами CMV.

Було також виявлено, що мишаче антитіло проти PD-1 BAP049 збільшує проліферацію CD8⁺ Т-клітин, стимульованих пептидами CMV, це показує відсоток CD8⁺ клітин, які пройшли щонайменше через деяке число (n) клітинних ділень (наприклад, n=2, 4, 6).

Приклад 3.2: Визначення властивостей гуманізованого антитіла проти PD-1

Афінність та специфічність зв'язування

Зв'язування ілюстративного гуманізованого антитіла проти PD-1 з людським білком PD-1 вимірюється за способом Biacore. Результати: K_a= $2,78 \times 10^5$ M⁻¹s⁻¹; K_d= $2,13 \times 10^{-4}$ с⁻¹; K_D= $0,0827 \pm 0,005505$ нмоль.

Зв'язування того ж самого гуманізованого антитіла проти PD-1 з клітинами 300.19, що експресують людський PD-1, вимірювали за допомогою аналізу FACS. Результат показує, що антитіло проти PD-1 (IgG4 людини) зв'язується з високою афінністю з людським PD-1 у порівнянні з контрольним ізотипом людського IgG4.

Було виявлено, що ілюстративне гуманізоване антитіло проти PD-1 має високу афінність до білку PD-1 мавп циномолгус та до клітин 300.19, що експресують PD-1 мавп циномолгус. Згідно з аналізом Biacore, антитіло проти PD-1 зв'язується з PD-1 мавп циномолгус з K_D від $0,093 \pm 0,015$

нмоль. Афіністість зв'язування з PD-1 мавп циномолгус порівнянна з афіністістю зв'язування зазначеного антитіла з людським PD-1.

Додаткові аналізи зв'язування показують, що ілюстративне гуманізоване антитіло проти PD-1 не має перехресної реактивності з мишачим PD-1 або перехресної реактивності з батьківською клітинною лінією.

Блокування взаємодій між PD-1 та його лігандами

Була вивчена здатність ілюстративного гуманізованого антитіла проти PD-1 блокувати взаємодію між PD-1 та його обома відомими лігандами, PD-L1 та PD-L2. Результати показують, що антитіло проти PD-1 блокує зв'язування PD-L1 та PD-L2 із клітинами 300.19, що експресують людський PD-1, у порівнянні з контрольним ізотипом людського IgG4 та контролем без антитіла. Антитіло проти PD-1 блокує зв'язування PD-L1 на клітинах 300.19 при IC50 $0,94 \pm 0,15$ нмоль. Те ж саме антитіло блокує зв'язування PD-L2 на клітинах 300.19 при IC50 $1,3 \pm 0,25$ нмоль.

Клітинна активність

Здатність ілюстративного гуманізованого антитіла проти PD-1 до підвищення експресії IL-2, стимульованої стафілококовим ентеротоксином В (SEB), була досліджена у аналізі цільної крові людини *ex vivo*. Розведену цільну кров людини інкубували з антитілом проти PD-1 у присутності або за відсутності SEB при 37 °C протягом 48 годин перед вимірюванням IL-2. Результат показує, що антитіло проти PD-1 збільшує SEB-стимульовану експресію IL-2 у $2,28 \pm 0,32$ рази у порівнянні з контрольним ізотипом IgG4 людини (SEB 25 мкг/мл; n=5 донорів).

Приклад 4: Відбір пацієнтів на основі статусу PD-L1/CD8/IFN- γ

Зразки від декількох пацієнтів для кожного з декількох типів раку були протестовані на статус PD-L1/CD8/IFN- γ . Кожен зразок по класифікації був віднесений до наступних груп: потрібний негативний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ , одинарний або подвійний позитивний фенотип по зазначених маркерах, або потрібний позитивний фенотип по зазначених маркерах. На фігурі 11 показано, що у популяції пацієнтів у цьому експерименті, при наступних видах раку часто виявляють потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ : рак легені (плоскоклітинний), рак легені (аденокарцинома), рак голови та шиї, рак шийки матки (плоскоклітинний), рак шлунку, рак щитовидної залози, меланома та рак носоглотки. Пацієнти із цими видами раку є гарними кандидатами для лікування антитілами проти PD-1 та комбінованими терапевтичними засобами, як описано у даному винаході. Імовірність успішного лікування може додатково зростати при визначенні пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом на PD-L1/CD8/IFN- γ , та лікуванні пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом антитілами проти PD-1 та комбінованими терапевтичними засобами, згідно з винаходом.

На фігурі 12 показано, що у популяції пацієнтів при наступних видах раку рідко виявляють потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ : ER+ рак молочної залози та рак підшлункової залози. Примітно, що навіть при ракових захворюваннях, які звичайно не є позитивними на PD-L1/CD8/IFN- γ , можна підвищити ймовірність успішного лікування, якщо визначити групу пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом на PD-L1/CD8/IFN- γ , та лікувати пацієнтів з потрібним позитивним фенотипом антитілом проти PD-1 та комбінованими терапевтичними засобами, згідно з винаходом.

На фігурі 13 показана частка хворих на рак молочної залози, які мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Розглядаючи рак молочної залози у цілому, можна відзначити досить низьке число потрібних позитивних фенотипів. Проте, якщо зосередитися тільки на раку молочної залози IM-TN, можна відзначити, що набагато більший відсоток пацієнтів має потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рак молочної залози IM-TN особливо важко піддається лікуванню за допомогою загальноприйнятих терапевтичних засобів. Відкриття факту, що IM-TN рак молочної залози часто є потрібним позитивним по PD-L1/CD8/IFN- γ , відкриває нові можливості лікування цього виду раку за допомогою антитіла проти PD-1 та комбінованих терапевтичних засобів, згідно з винаходом.

На фігурі 14 показана частка хворих на рак товстої кишки, які мають потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Відзначено, що в цілому при раку товстої кишки достатньо низький відсоток потрібного позитивного фенотипу. Проте, якщо сфокусуватися тільки на раку молочної залози з високою MSI (з високою мікросателітною нестабільністю), можна побачити, що набагато більший відсоток пацієнтів має потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Рівні MSI можна проаналізувати за допомогою наприклад, комерційно доступних способів на основі ПЛР.

Зразки раку шлунку тестували на рівні PD-L1/CD8/IFN- γ (дані не показані). Було встановлено, що при раку шлунку з високою MSI або EBV+ раку шлунку приблизно 49 % зразків є позитивними по PD-L1, та висока частка PD-L1-позитивних клітин мали потрібний позитивний фенотип по PD-L1/CD8/IFN- γ . Було також встановлено, що частка PD-L1-позитивних клітин та

PD-L1/CD8/IFN- γ позитивних клітин також є позитивними по PIK3CA. Ці дані свідчать про те, що зазначені види раку можна лікувати антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з лікуванням PIK3.

Зразки колоректального раку (CRC) з високою MSI тестували на комбінації маркерів (дані не показані). Було встановлено, що у зразках CRC з високою MSI більша частка зразків PD-L1/CD8/IFN- γ також є позитивною по LAG-3, PD-1 (що також називається PDCD1), RNF43 та BRAF. Отримані дані свідчать про те, що ці види раку можна лікувати антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, мішенню якого є один або декілька з LAG-3, PDCD1, RNF43 та BRAF.

Зразки від плоскоклітинного раку легені тестували на комбінації маркерів (дані не показані). Було встановлено, що у зразках плоскоклітинного раку легені більша частка зразків PD-L1/CD8/IFN- γ також є позитивною по LAG-3. Отримані дані свідчать про те, що зазначені види раку можна лікувати антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, націленим на LAG-3, наприклад, антитілом проти LAG-3.

Зразки папілярного раку щитовидної залози тестували на комбінації маркерів, що включають мутації BRAF V600E (дані не показані). Було встановлено, що висока частка зразків раку щитовидної залози, які є позитивними по PD-L1, також позитивні по BRAF V600E. Отримані дані свідчать про те, що зазначені види раку можна лікувати антитілом проти PD-1, необов'язково у комбінації з терапевтичним засобом, націленим на BRAF.

Приклад 5: Відбір пацієнтів оснований на PD-L1 статусу

Щоб забезпечити широке вивчення показань до лікування раку терапевтичними засобами на основі PD-1/PD-L1, автори провели оцінку експресії PD-L1 на рівні білку та рівні мРНК у злоякісних пухлинах людини, що включають пухлини легені та печінки.

Експресію білку PD-L1 оцінювали у імуногістохімічному аналізі (IHC) набору зафіксованих у формаліні та залитих парафіном зразків таких пухлин, як недрібноклітинний рак легені (NSCLC) - аденокарцинома (ACA), NSCLC плоскоклітинна карцинома (SCC) та гепатоцелюлярна карцинома (HCC). Експресію PD-L1 оцінювали напівкількісно за допомогою методики ручного гістологічного підрахунку (H-score), основаної на інтенсивності забарвлення та відсотку позитивних пухлинних клітин. У аналізі IHC відповідно до винаходу PD-L1 - позитивність (PD-L1+) була визначена як гістологічна оцінка 20. Паралельно із цим були вивчені дані експресії мРНК у PD-L1 у Геномному атласі раку (The Cancer Genome Atlas, TCGA) при цих же показаннях (503 NSCLC ACA, 489 NSCLC SCC та 191 HCC) та проаналізовані шляхом порівняння експресії у споріднених нормальних тканинах з Атласу TCGA.

За допомогою аналізу секвенування РНК розраховували дані як \log_2 (RPKM+0,1) після стандартизації RSEM, використовуючи інформацію із секвенування РНК OmicSoft RNASeq з Атласу TCGA щодо властивостей пухлин. Експресія PD-L1 підвищується при NSCLC ACA та SCC, стосовно експресії при HCC. Шляхом накладення розподілів та порівняння рівнів експресії по всіх властивостях з TCGA автори оцінювали профілі надекспресії для PD-L1 та виявили, що у когорті HCC з TCGA значно знижені рівні мРНК із PD-L1, з медіаною -0,8 у порівнянні з медіаною 1,3 при ACA та 1,5 при SCC, що являє собою більш ніж 2-кратну зміну медіанного рівня експресії. За аналізом секвенування РНК автори визначили, що у 50 % випадків NSCLC аденокарциноми, 54 % NSCLC плоскоклітинної карциноми та у 6 % випадків гепатоцелюлярної карциноми є висока експресія PD-L1.

Експресію білка PD-L1 пухлинними клітинами вимірювали у 45 зразках аденокарциноми легені (ACA), 47 зразках плоскоклітинної карциноми легені (SCC) та у 36 зразках гепатоцелюлярної карциноми (HCC). Позитивними по PD-L1 були 16/45 (35,6 %) ACA легені, 21/47 (44,7 %) SCC легені. На відміну від цього, PD-L1 позитивність була виявлена тільки у 2/36 (5,6 %) зразках HCC.

Таким чином, за допомогою імуногістохімічного аналізу (IHC) та секвенування РНК у великих та незалежних комплексах людських зразків недрібноклітинного раку легені та HCC, автори виявили, що експресія PD-L1 більш виражена при NSCLC, ніж при HCC. При NSCLC виявлені порівнянні результати між аденокарциномою та плоскоклітинними карциномами. Важливо відзначити, що серед великої кількості зразків (128 у IHC-аналізі та 1183 у аналізі секвенування РНК) у 3-х випадках спостерігається дуже гарна відповідність між аналізом на рівні білку та аналізом на рівні мРНК. Таким чином, отримані висновки можуть стати основою великомасштабного інтелектуального аналізу мРНК у TCGA відносно показань та груп пацієнтів, у яких можливо підсилити реакції на імунні терапевтичні засоби на основі PD-1/PD-L1.

Приклад 6: Ефект препаратів спрямованої дії на модуляцію PD-L1

У цьому прикладі оцінювали ефекти вибраних терапевтичних засобів (таких як інгібітор cMET, інгібітор MEK, інгібітор BRAF та інгібітор ALK) на модуляцію PD-L1 (CD274). Сполука A17

може бути отримана, як описано у прикладі 21 патенту США № 8420645. Наступні сполуки: сполука A18 (руксолітиніб фосфат), сполука A23 (церитиніб), сполука A34 (Бініметиніб) та сполука A29 (Енкорафеніб) були отримані від компанії Novartis AG, Базель, Швейцарія. Вибрані терапевтичні засоби були проаналізовані за допомогою ПЛР у реальному часі та проточної цитометрії на рівні PD-L1. Спостерігалось значне інгібування PD-L1 за допомогою сполуки A17, сполуки A18, сполуки A34, сполуки A29 та сполуки A23 на пухлинних клітинах.

Понижуюча регуляція білку PD-L1 сполукою A17 у клітинах недрібноклітинного раку легені

Експресію PD-L1 (CD274) аналізували у лініях ракових клітин, на які впливали сполукою A17. Клітини були отримані з ATCC та культивовані *in vitro* відповідно до інструкцій ATCC. Властивості використовуваних клітинних ліній були описані раніше, див. Cancer Cell Line Encyclopedia Project (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>).

Клітини висівали у шести-лункові культуральні планшети та обробляли сполукою A17 у різних концентраціях (10 нмоль, 100 нмоль та 1000 нмоль) протягом 24, 48 та 72 годин. Рівну кількість носія (диметилсульфоксид, ДМСО) використовували як контроль. Клітини промивали фосфатно-буферним розчином та потім збирали за допомогою клітинного шкребка.

Для кожної реакції клітини у кількості $0,5-1 \times 10^6$ забарвлювали 20 мкл моноклональним РЕ антитілом проти людського PD-L1, клон M1H1 (BD) протягом 30-60 хвилин при температурі 4 °С. Клітини промивали двічі. Дані були отримані за допомогою Canto II із програмним забезпеченням FACSDiva (BD Bioscience). Аналіз даних проводили з використанням програмного забезпечення FlowJo (Tree Star). Середню інтенсивність флуоресценції (MFI) визначали шляхом стробування на окремі клітини. Незабарвлені клітини використані як контроль стробування.

Обробка *in vitro* клітин EBC-1 (клітин недрібноклітинного раку легені (NSCLC) з ампліфікацією сMET) сполукою A17 приводило до вираженої понижувальної регуляції поверхневої експресії PD-L1, що виявлено за допомогою проточної цитометрії (фігура 15). За представленими у винаході результатами передбачається, що сполука A17 діє як інгібітор PD-L1/PD-1.

Сполука A17, сполука A34, сполука A18, сполука A29 та сполука A23 пригнічують мРНК PD-L1

Були розроблені аналізи TaqMan-ПЛР для виявлення змін рівня експресії PD-L1 (CD274) у клітинних лініях та пухлинних ксенотрансплантатах. мРНК виділяли із заморожених клітинних кульок або фрагментів пухлини з використанням набору Qiagen RNeasy Mini Kit. Виділену РНК заморожували при температурі -80 °С. Після перевірки якості РНК проводили кількісну оцінку РНК за допомогою біоаналізатору 2100 Agilent Bioanalyzer відповідно до протоколу Agilent RNA 6000 Nano Kit. кДНК одержували з використанням високопотужного набору РНК-кДНК (High Capacity RNA-to cDNA Kit (Applied Biosystems Kit)).

Реакції ПЛР у реальному часі проводили у 20 мкл загального обсягу, що включає 10 мкл універсальної суміші для ПЛР Universal PCR master mix (Applied Biosystems), 1 мкл набору зондів/праймерів людського PD-L1 (CD274) (Applied Biosystems) та 8 мкл кДНК. Кожний зразок проходив реакцію трічі. Кількість кДНК, отримана з 25-50 нг РНК у реакції зворотної транскрипції, була використана у кожній реакції ПЛР. Через різницю у рівнях мРНК між PD-L1 та GAPDH, у окремих пробірках проводили дві реакції ПЛР у реальному часі, використовуючи таку ж кількість кДНК. Реакції ПЛР у режимі реального часу проводили на обладнанні C1000 Thermal Cycle (BioRad)) з наступною програмою термоциклу: 10 хвилин інкубації при 95 °С, з наступними 40 циклами при 95 °С протягом 15 секунд та при 60 °С протягом 1 хвилини. Після завершення реакції середнє значення *Ct* PD-L1 було стандартизоване стосовно кожного значення *Ct* з еталонної реакції GAPDH. Кожне стандартизоване логарифмічне значення потім перетворюється у лінійну величину.

Пригнічення експресії PD-L1 (мРНК) за допомогою сполуки A17 спостерігалось у ксенотрансплантаті пухлинної клітини Hs.746.T (клітини раку шлунку з ампліфікацією та мутації с-MET) (фігура 16). Інгібування PD-L1 мРНК за допомогою сполуки A23 спостерігалось *in vitro* у H3122 (недрібноклітинний рак легені (NSCLC) із транслокацією ALK) (фігура 17). Інгібування PD-L1 мРНК за допомогою сполуки A29 та сполуки A34 спостерігалось у моделях ксенотрансплантатів пухлин, що несуть пухлини LOXIMV1 (меланома з мутацією BRAF, фігура 18), та HEYA8 (рак яєчників з мутацією KRAF, фігура 19), відповідно. Інгібування PD-L1 мРНК за допомогою сполуки A18 спостерігалось у моделях ксенотрансплантатів пухлин, що несуть UKE-1 (лінія мієлопроліферативного новоутворення (MPN) з мутацією JAK2V617F, фігура 20).

Результати, представлені у винаході, демонструють роль сполуки A17, сполуки A34, сполуки A18, сполуки A29 та сполуки A23 у регуляції молекул точки імунного контролю при раку. Спостережуване інгібування експресії PD-L1 за допомогою зазначених сполук дозволяє

припустити, що ці речовини спрямованої дії можуть мати імуномодулюючі ефекти, на додаток до їх впливу на сигнальний шлях раку. Таким чином, представлені у винаході результати показують, що шляхом введення речовин спрямованої дії з інгібіторами інгібіторів точки імунного контролю, таких як PD-1, PD-L1, LAG-3 та/або TIM-3, буде досягатися потужний зворотний розвиток імуносупресії, опосередковуваною точкою імунного контролю.

5

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Усі публікації, патенти та номери доступу, згадані у винаході, включені як посилання у повному обсязі, як якщо б кожна окрема публікація або патент були конкретно та окремо зазначені як включені як посилання.

10

ЕКВІВАЛЕНТИ

Були розглянуті конкретні варіанти здійснення даного винаходу, але, разом з тим, вищенаведений опис має ілюстративне призначення та не є обмежуючим. Багато варіантів здійснення винаходу стануть очевидним для фахівців у даній галузі при розгляді даного опису та нижчеподаної формули винаходу. Повний обсяг винаходу повинен визначатися пунктами формули винаходу, разом з повним обсягом їх еквівалентів, та описом, поряд з такими варіантами.

15

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> NOVARTIS AG
DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.
PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE

<120> МОЛЕКУЛИ АНТИТІЛ ПРОТИ PD-1 ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> C2160-7000WO

<140>

<141>

<150> 62/094,834

<151> 2014-12-19

<150> 62/059,676

<151> 2014-10-03

<150> 61/931,512

<151> 2014-01-24

<160> 237

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 1

Thr	Tyr	Trp	Met	His
1				5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 2

Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe	Lys
1				5				10						15	

Asn

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 3

Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5			

<210> 4

```

<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5
<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 5
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5
<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115
<210> 7
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний

```

```

полінуклеотид"
<400> 7
caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a      351
<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20         25         30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35         40         45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50         55         60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65         70         75         80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85         90         95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100        105        110
Val Thr Val Ser Ala
115
<210> 9
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 9
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a      351
<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>

```

```

<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1          5          10          15
Thr

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 11
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1          5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1          5

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 13
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1          5          10

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 14
Trp Ala Ser
1

<210> 15

```



```

<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        пептид"
<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1             5
<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1             5             10             15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20             25             30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35             40             45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50             55             60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65             70             75             80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85             90             95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100            105            110
Lys

<210> 17
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 17
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact      60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg      180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc      240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa      339
<210> 18
<211> 117
<212> PRT

```

```

<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50          55          60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100         105         110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 19
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 19
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctgggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat attatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c      351
<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 20
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

```

```

      50      55      60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100      105      110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115      120      125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130      135      140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145      150      155      160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165      170      175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180      185      190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195      200      205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210      215      220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225      230      235      240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245      250      255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260      265      270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275      280      285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290      295      300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305      310      315      320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325      330      335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340      345      350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355      360      365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370      375      380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385      390      395      400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405      410      415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420      425      430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435      440

```

<210> 21

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

```

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 21
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttaccctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcttc cgcttcacc      360
aaggggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc      420
ggcctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca      480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac      540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc      600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gatttgagtc caaatatggt      660
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt cttcctgttc      720
cccccaaac ccaaggacac tctcatgac tccggaccc ctgaggtcac gtgctgttg      780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagtccaact ggtacgtgga tggcgtggag      840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc      900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggt      960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc      1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc      1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc      1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc      1200
ttcttctctt acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggccaggagg gaattgtctt      1260
tcatgtcccg tgaatcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg      1320
tctctgggta aa
<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 22
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20         25         30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35         40         45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50         55         60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65         70         75         80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85         90         95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100        105        110
Val Thr Val Ser Ser
115

```

```

<210> 23
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 23
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttaccctg gtactgggtg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac      240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c              351
<210> 24
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1           5           10           15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20          25          30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35          40          45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50          55          60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65          70          75          80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85          90          95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100         105         110
Lys

<210> 25
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 25
gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact      60
atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg      180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc      240

```

```

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 26
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 26
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 27
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 27
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact 60
atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

```

```

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gaggaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
<210> 28
<400> 28
000
<210> 29
<400> 29
000
<210> 30
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

```

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 31

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 31

caggtccagc	tgcagcagtc	tgggtctgag	ctgggtgaggc	ctggagcttc	agtgaagctg	60
tcctgcaagg	cgctctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcaactgggt	gaggcagagg	120
cctggacaag	gccttgagtg	gatttgaaaat	atttatcctg	gtactggtgg	ttctaacttc	180
gatgagaagt	tcaaaaacag	gacctcactg	actgtagaca	catcctccac	cacagcctac	240
atgcacctcg	ccagcctgac	atctgaggac	tctgcggtct	attactgtac	aagatggact	300
actgggacgg	gagcttattg	gggccagggc	accaccgtga	ccgtgtcctc	cgcttccacc	360
aagggcccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gccctgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtccctc	aggactctac	540
tccctcagca	gcgtggtgac	cgctgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaac	ccaaggacac	tctcatgac	tcccggaccc	ctgaggtcac	gtgcgtgggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtctcta	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaagggtg	960
tccaacaaag	gcctcccgtc	ctccatcgag	aaaaccatct	caaagccaa	agggcagccc	1020
cgagagccac	agggttacac	cctgccccca	tcccaggagg	agatgaccaa	gaaccaggtc	1080
agcctgacct	gcctgggtcaa	aggcttctac	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1140
aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctccc	tgctggactc	cgacggctcc	1200


```

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcagggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
tcattgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
tctctgggta aa 1332
<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 32
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 33
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5
<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 34
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 35
<211> 339
<212> ДНК

```

```

<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 35
gacattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact 60
atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 36
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 36
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 37
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

```

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"
 <400> 37
 gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggctact 60
 atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggtagcagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagtatt 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgtcgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacagggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
 <210> 38
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"
 <400> 38
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 39
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"
 <400> 39
 gaagtgcagc tggtagcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
 tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120
 actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc 180

```

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351
<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

```

325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 41

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 41

gaagtgcagc	tgggtcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaggatc	60
tcctgtaagg	gttctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcaactggg	gcgacaggcc	120
actggacaag	ggcttgagtg	gatgggtaat	atttatcctg	gtactgggtg	ttctaacttc	180
gatgagaagt	tcaagaacag	agtcacgatt	accgaggaca	aatccacgag	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtac	aagatggact	300
actgggacgg	gagcttattg	gggcccagggc	accaccgtga	ccgtgtcctc	cgcttccacc	360
aaggggccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gccctgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggtgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcttc	aggactctac	540
tccctcagca	gcgtgggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaaac	ccaaggacac	tctcatgac	tcccggaccc	ctgaggtcac	gtgcgtgggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaagggtg	960
tccaacaaag	gcctcccgtc	ctccatcgag	aaaaccatct	caaagccaa	agggcagccc	1020
cgagagccac	aggtgtacac	cctgccccca	tcccaggagg	agatgaccaa	gaaccaggtc	1080
agcctgacct	gcctgggtcaa	aggcttctac	cccagcgaca	tcgccgtgga	gtgggagagc	1140
aatgggcagc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	tgctggactc	cgacggctcc	1200
ttcttctct	acagcaggct	aaccgtggac	aagagcaggt	ggcaggaggg	gaatgtcttc	1260
tcatgctccg	tgatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	cctctccctg	1320
tctctgggta	aa					1332

<210> 42

<211> 113

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 42

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 43

<211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 43

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	agtccagtca	gagtcctgta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccatcaag	gttcagcggc	agtggatctg	ggacagaatt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgacgcctga	tgattttgca	acttattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagggtg	gaaatcaaa			339

<210> 44

<211> 220

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 44

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 45

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"

<400> 45

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	agtcacgtca	gagtcctgta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccatcaag	gttcagcggc	agtgatctg	ggacagaatt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tcagccctga	tgattttgca	acttattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagggtg	gaaatcaaac	gtacgggtggc	tcaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtgga	taacgcccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 46

<211> 113

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"

<400> 46

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
20 25 30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60
Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 47

<211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"

<400> 47

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgca	agtccagtca	gagtcgtgta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctggga	tcccacctcg	attcagtggc	agcgggtatg	gaacagattt	taccctcaca	240
attaataaca	tagaatctga	ggatgctgca	tattacttct	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaa			339

<210> 48

<211> 220

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"

<400> 48

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
20 25 30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile	
50 55 60	
Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
65 70 75 80	
Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn	
85 90 95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	
100 105 110	
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp	
115 120 125	
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn	
130 135 140	
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu	


```

145              150              155              160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
              165              170              175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
              180              185              190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
              195              200              205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
              210              215              220
<210> 49
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 49
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca      240
attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttggtgtgc      420
ctgtgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1              5              10              15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
              20              25              30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
              35              40              45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
              50              55              60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
              85              90              95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
              100              105              110
Val Thr Val Ser Ser

```

```

115
<210> 51
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 51
gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaggatc      60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc      120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactgggtg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c      351
<210> 52
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20        25        30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35        40        45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50        55        60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65        70        75        80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85        90        95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100       105       110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115       120       125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130       135       140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145       150       155       160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165       170       175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180       185       190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195       200       205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210       215       220

```

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 53

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид"

<400> 53

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaggatc	60
tcctgtaagg	gttctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcaactggat	caggcagtc	120
ccatcgagag	gccttgagtg	gctgggtaat	atttaccctg	gtactggtgg	ttctaacttc	180
gatgagaagt	tcaagaacag	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
cttcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtgt	attactgtac	aagatggact	300
actgggacgg	gagcttattg	gggcccaggc	accaccgtga	ccgtgtcctc	cgcttcacc	360
aaggggccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gccttgggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	aggactctac	540
tcctcagca	gcgtggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgcc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaac	ccaaggacac	tctcatgac	tccggaccc	ctgaggtcac	gtgcgtggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtagctgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaagggtg	960

```

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcagggt ggccaggagg gaatgtcttc 1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
tctctgggta aa 1332
<210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 54
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 55
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 55
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240
atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 56
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело

```

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 56

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
          20          25          30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
          35          40          45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50          55          60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65          70          75          80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
          85          90          95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
          100         105         110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          115         120         125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
          130         135         140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145         150         155         160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
          165         170         175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
          180         185         190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
          195         200         205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210         215         220

```

<210> 57

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 57

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtatcagc agaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc      240
atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcacat tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacagggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
<210> 58
<211> 113

```

```

<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20        25        30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35        40        45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50        55        60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65        70        75        80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85        90        95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100       105       110
Lys

<210> 59
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 59
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339
<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20        25        30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35        40        45

```

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 61

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"

<400> 61

gatattgtga	tgaccagac	tccactctcc	ctgcccgtca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	agtccagtca	gagctctgta	gacagtggaa	atcaaaagaa	cttcttgacc	120
tggtaccagc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccctcgag	gttcagtggc	agtggtatctg	ggacagattt	cacctttacc	240
atcagtagcc	tggaagctga	agatgctgca	acataattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagggtg	gaaatcaaac	gtacgggtggc	tgccacctct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtgga	taacgccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 62

<211> 113

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 63

<211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид"

<400> 63

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
 tggatcagc agaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tgggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 64

<211> 220

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 поліпептид"

<400> 64

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp


```

      115      120      125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
      130      135      140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
      145      150      155      160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
      165      170      175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
      180      185      190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
      195      200      205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210      215      220
<210> 65
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
      полінуклеотид"
<400> 65
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tccccctgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaaagtga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
      поліпептид"
<400> 66
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1      5      10      15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
      20      25      30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
      35      40      45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
      50      55      60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65      70      75      80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

```

```

      85          90          95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
      100          105          110
Lys

<210> 67
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
      полінуклеотид"
<400> 67
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa      339
<210> 68
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
      поліпептид"
<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1          5          10          15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
      20          25          30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
      35          40          45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
      50          55          60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65          70          75          80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
      85          90          95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
      100          105          110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
      115          120          125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
      130          135          140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145          150          155          160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
      165          170          175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
      180          185          190

```

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 69
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 69
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tgggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tccgcccatt tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 70
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 71
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

```

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 71
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtca gactctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                               339
<210> 72
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 72
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1          5          10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20         25         30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35         40         45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50         55         60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65         70         75         80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85         90         95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100        105        110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115        120        125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130        135        140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145        150        155        160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165        170        175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180        185        190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195        200        205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210        215        220
<210> 73
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>

```

```

<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліонуклеотид"
<400> 73
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat      300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct      360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc      420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc      480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc      540
ctcagcagca ccttgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc      600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt      660
<210> 74
<211> 113
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 74
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20          25          30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35          40          45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50          55          60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65          70          75          80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85          90          95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100         105         110
Lys

<210> 75
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліонуклеотид"
<400> 75
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc      120
tggtacctgc agaagccagg gcagctctca cagctcctga tctattgggc atccactagg      180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc      240

```

```

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339
<210> 76
<211> 220
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220
<210> 77
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 77
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

```

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 480
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
 <210> 78
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 поліпептид"
 <400> 78
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys
 <210> 79
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 полінуклеотид"
 <400> 79
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgga gcccggcctcc 60
 atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120
 tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180
 gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240
 atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaaa 339
 <210> 80
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний

поліпептид"

<400> 80

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 81

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"

<400> 81

gatgttgtga	tgactcagtc	tccactctcc	ctgcccgtca	cccttgga	gccggcctcc	60
atctcctgca	agtccagtca	gagtcctgta	gacagtggaa	atcaaaaagaa	cttcttaacc	120
tggtatcagc	agaaaccagg	gaaagctcct	aagctcctga	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccctcgag	gttcagtggtc	agtggatctg	ggacagattt	cacctttacc	240
atcagtagcc	tggaagctga	agatgctgca	acatattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaac	gtacgggtgc	tgccaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtggt	660

<210> 82

<211> 117

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 82

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35          40          45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50          55          60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100         105         110
Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 83

<211> 351

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 83

```
cagggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc      120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat attatcctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcctgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c      351
```

<210> 84

<211> 444

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 84

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20          25          30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35          40          45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
```

```

      50      55      60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100      105      110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115      120      125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130      135      140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145      150      155      160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165      170      175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180      185      190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195      200      205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210      215      220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225      230      235      240
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245      250      255
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260      265      270
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275      280      285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290      295      300
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305      310      315      320
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325      330      335
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340      345      350
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355      360      365
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370      375      380
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385      390      395      400
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405      410      415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420      425      430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435      440
<210> 85
<211> 1332
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

```

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"
 <400> 85
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtc 120
 ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttaccctg gtactgggtg ttctaacttc 180
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300
 actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttcacc 360
 aaggggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
 gccttgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
 ggcccccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gatttgagtc caaatatggt 660
 ccccatgcc caccgtgcc agcacctgag ttcttggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
 ccccaaaaac ccaaggacac tctcatgac tccggaccc ctgagggtcac gtgctgtgtg 780
 gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtgttc 900
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagggtg 960
 tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctctt acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggccaggagg gaattgtctt 1260
 tcatgtccg tgaatcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggta aa 1332
 <210> 86
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"
 <400> 86
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

```

<210> 87
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        полінуклеотид"
<400> 87
gaagtgcagc tgggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaggatc      60
tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttaccctg gtactggtgg ttctaacttc      180
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact      300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c      351
<210> 88
<211> 444
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        поліпептид"
<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1      5      10      15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50     55     60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65     70     75     80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100    105    110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115    120    125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130    135    140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145    150    155    160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165    170    175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180    185    190
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195    200    205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210    215    220
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

```

225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

<210> 89

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 89

gaagtgagc	tggtgcagtc	tgagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaggatc	60
tcctgtaagg	gttctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggtaat	atttatcctg	gtactgtgtg	ttctaacttc	180
gatgagaagt	tcaagaacag	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
cttcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtgt	attactgtac	aagatggact	300
actgggacgg	gagcttattg	gggccagggc	accaccgtga	ccgtgtcctc	cgcttcacc	360
aaggggccat	ccgtcttccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacctccga	gagcacagcc	420
gcccctggct	gcctgggtcaa	ggactacttc	cccgaaccgg	tgacgggtgc	gtggaactca	480
ggcgccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	aggactctac	540
tccttcagca	gcgtgggtgac	cgtgccctcc	agcagcttgg	gcacgaagac	ctacacctgc	600
aacgtagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gagttgagtc	caaatatggt	660
cccccatgcc	caccgtgccc	agcacctgag	ttcctggggg	gaccatcagt	cttcctgttc	720
cccccaaac	ccaaggacac	tctcatgata	tcccggaccc	ctgagggtcac	gtgcgtggtg	780
gtggacgtga	gccaggaaga	ccccgaggtc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	gccgcgggag	gagcagttca	acagcacgta	ccgtgtggtc	900
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	aggagtacaa	gtgcaagggtg	960
tccaacaaag	gcctcccgtc	ctccatcgag	aaaaccatct	ccaaagccaa	agggcagccc	1020

```

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgacca gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgcctggactc cgacggctcc 1200
ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcagggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
tctctgggta aa 1332
<210> 90
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 90
gaagtgcagc tgggtcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120
accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300
accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga cctgtctctc t 351
<210> 91
<211> 443
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

```

180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 92

<211> 1329

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 92

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaagc	ctggcgagtc	cctgcggatc	60
tcctgcaagg	gctctggcta	caccttcacc	acctactgga	tgcaactgggt	gcgacaggct	120
accggccagg	gcctggaatg	gatgggcaac	atctatcctg	gcaccggcgg	ctccaacttc	180
gacgagaagt	tcaagaacag	agtgaccatc	accgccgaca	agtccacctc	caccgcctac	240
atggaactgt	cctccctgag	atccgaggac	accgccgtgt	actactgcac	ccggtggaca	300
accggcacag	gcgcttattg	gggccagggc	accacagtga	ccgtgtcctc	tgcttctacc	360
aagggggcca	gcgtgtttcc	cctggcccc	tgctccagaa	gcaccagcga	gagcacagcc	420
gccctgggct	gcctgggtgaa	ggactacttc	cccagcccc	tgaccgtgtc	ctggaacagc	480
ggagccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	cccgccgtgc	tgacagagcag	cggcctgtac	540
agcctgagca	gcgtgggtgac	cgtgcccagc	agcagcctgg	gcaccaagac	ctacacctgt	600
aacgtggacc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gggtggagag	caagtacggc	660

```

ccccctgcc cccctgccc agccccgag ttcttgggcg gaccagcgt gttcctgttc 720
cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgagggtgac ctgtgtgggtg 780
gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
gtgcacaacg ccaagacca gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtgggtg 900
tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960
tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020
agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccagggtg 1080
tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccag tgctggacag cgacggcagc 1200
ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260
agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320
tccctgggc
<210> 93
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 93
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccggg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt tacctgacc 240
atctccagcc tgacgcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccagggtg gaaatcaag
<210> 94
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 94
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccggg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt tacctgacc 240
atctccagcc tgacgcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccagggtg gaaatcaagc gtacgggtggc cgtccccagc 360
gtgttcatt tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgtgaaca acttctacc cagggaggcc aagggtcagt ggaagggtga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660
<210> 95
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело

```


<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 95

gaggtgcagc	tggtgcagtc	aggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcgagtc	actgagaatt	60
agctgtaaag	gttcaggcta	caccttcact	acctactgga	tgactgggt	ccgccaggct	120
accgggtcaag	gcctcgagtg	gatgggtaat	atctaccccg	gcaccggcgg	ctctaacttc	180
gacgagaagt	ttaagaatag	agtgactatc	accgccgata	agtctactag	caccgcctat	240
atggaactgt	ctagcctgag	atcagaggac	accgccgtct	actactgcac	taggtggact	300
accggcacag	gcgcctactg	gggtcaaggc	actaccgtga	ccgtgtctag	c	351

<210> 96

<211> 1329

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 96

gaggtgcagc	tggtgcagtc	aggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcgagtc	actgagaatt	60
agctgtaaag	gttcaggcta	caccttcact	acctactgga	tgactgggt	ccgccaggct	120
accgggtcaag	gcctcgagtg	gatgggtaat	atctaccccg	gcaccggcgg	ctctaacttc	180
gacgagaagt	ttaagaatag	agtgactatc	accgccgata	agtctactag	caccgcctat	240
atggaactgt	ctagcctgag	atcagaggac	accgccgtct	actactgcac	taggtggact	300
accggcacag	gcgcctactg	gggtcaaggc	actaccgtga	ccgtgtctag	cgctagcact	360
aaggggcccgt	ccgtgttccc	cctggcacct	tgtagccgga	gcactagcga	atccaccgct	420
gcccctcggt	gcctgggtcaa	ggattacttc	ccggagcccc	tgaccgtgtc	ctggaacagc	480
ggagccctga	cctccggagt	gcacaccttc	cccgtgtgc	tgacagctc	cgggctgtac	540
tcgctgtcgt	cggtgggtcac	gggtgccttca	tctagcctgg	gtaccaagac	ctacacttgc	600
aacgtggacc	acaagccttc	caacactaag	gtggacaagc	gcgtcgaatc	gaagtacggc	660
ccaccgtgcc	gcgcttgtcc	cgcgccggag	ttcctcggcg	gtccctcggg	ctttctgttc	720
ccaccgaagc	ccaaggacac	tttcatgatt	tcccgacccc	ctgaagtgc	atgcgtggtc	780
gtggacgtgt	cacaggaaga	tccggagggt	cagttcaatt	ggtacgtgga	tggcgtcgag	840
gtgcacaacg	caaaaacca	gccgagggag	gagcagttca	actccactta	ccgcgtcgtg	900
tccgtgtcga	cggtgctgca	tcaggactgg	ctgaacggga	aggagtacaa	gtgcaaatgtg	960
tccaacaagg	gacttcctag	ctcaatcgaa	aagaccatct	cgaagacca	gggacagccc	1020
cgggaacccc	aagtgtatac	cctgccaccg	agccaggaag	aaatgactaa	gaaccaagtc	1080
tcattgactt	gccttgtgaa	gggcttctac	ccatcggata	tcgccgtgga	atgggagttc	1140
aacggccagc	cggaaaaaca	ctacaagacc	acccctccgg	tgctggactc	agacggatcc	1200
ttcttcctct	actcgcggct	gaccgtggat	aagagcagat	ggcaggaggg	aaatgtgttc	1260
agctgttctg	tgatgcatga	agccctgcac	aaccactaca	ctcagaagtc	cctgtccctc	1320
tccctggga						1329

<210> 97

<211> 339

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 97

gagatcgacc	tgactcagtc	accgcctacc	ctgagcctga	gccctggcga	gcgggctaca	60
ctgagctgta	aatctagtca	gtcactgctg	gatagcggta	atcagaagaa	cttcctgacc	120
tggtatcagc	agaagcccgg	taaagcccct	aagctgctga	tctactgggc	ctctactaga	180

```

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttctact 240
atctctagcc tgcagccccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaagggtc gagattaag 339
<210> 98
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 98
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagccccg taaagcccc taaagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttctact 240
atctctagcc tgcagccccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaagggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgc 420
ctgtgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaagggtgga caacgccctg 480
cagagcgcca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaagg gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660
<210> 99
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 99
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccaaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagccccg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccagg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
atctccagcc tgggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccaagggtg gaaatcaag 339
<210> 100
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 100
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccaaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagccccg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccagg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
atctccagcc tgggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccaagggtg gaaatcaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360

```

```

gtgttcattt tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420
ctgctgaaca acttctaccc caggaggaggcc aagggtgcagt ggaagggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaagggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgcagtgc 660
<210> 101
<211> 351
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 101
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtc 120
ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180
gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tccggggaca actccaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300
accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351
<210> 102
<211> 443
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

```

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 290 295 300
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 305 310 315 320
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 103

<211> 1329

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 103

gaagtgcagc	tggtgcagtc	tggcgccgaa	gtgaagaagc	ctggcgagtc	cctgcggatc	60
tcctgcaagg	gctctggcta	caccttcacc	acctactgga	tgactaggat	ccggcagtc	120
ccctctaggg	gcctggaatg	gctgggcaac	atctaccctg	gcaccggcgg	ctccaacttc	180
gacgagaagt	tcaagaacag	gttcaccatc	tcccgggaca	actccaagaa	caccctgtac	240
ctgcagatga	actccctgcg	ggccgaggac	accgccgtgt	actactgtac	cagatggacc	300
accggaaccg	gcgcctattg	gggcccaggc	acaacagtga	ccgtgtcctc	cgcttctacc	360
aaggggcccc	gcgtgttccc	cctggcccc	tgctccagaa	gcaccagcga	gagcacagcc	420
gcccctgggt	gcctgggtgaa	ggactacttc	cccagagccc	tgaccgtgtc	ctggaacagc	480
ggagccctga	ccagcggcgt	gcacaccttc	cccgccgtgc	tgacagagcag	cggcctgtac	540
agcctgagca	gcgtgggtgac	cgtgcccagc	agcagcctgg	gcaccaagac	ctacacctgt	600
aacgtggacc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	gggtggagag	caagtacggc	660
ccaccctgcc	ccccctgccc	agcccccgag	ttcctgggcg	gaccacagct	gttcctgttc	720

```

cccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780
gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840
gtgcacaacg ccaagaccaa gcccgagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900
tccgtgtctga ccgtgtctga ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960
tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020
agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaaggag agatgaccaa gaaccaggtg 1080
tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgcctggacag cgacggcagc 1200
ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260
agctgctcgg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320
tccctgggc
<210> 104
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 104
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccggg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccagggtg gaaatcaag
<210> 105
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
полінуклеотид"
<400> 105
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg ccaggcccc agactgctga tctactgggc ctccaccggg 180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240
atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300
ccctacacct tcggccaggg caccagggtg gaaatcaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcacct tcccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtg 420
ctgtcgaaca acttctaccc caggagggcc aagggtcagt ggaagggtga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gacgaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660
<210> 106
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний

```

полінуклеотид"

<400> 106
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggatatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240
atctctagcc tggaaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 107
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний полінуклеотид"

<400> 107
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggatatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240
atctctagcc tggaaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
ctgtcgaaca acttctacc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaagggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 108
<211> 15
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид"

<400> 108
acttactgga tgcac 15

<210> 109
<211> 51
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид"

<400> 109
aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c 51

<210> 110
<211> 24
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>

```

<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 110
tggactactg ggacgggagc ttat 24
<210> 111
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 111
ggctacacat tcaccactta c 21
<210> 112
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 112
tatacctggta ctggtggt 18
<210> 113
<211> 51
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 113
aagtcacagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c 51
<210> 114
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 114
tgggcatcca ctaggaatc t 21
<210> 115
<211> 27
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"

```

```

<400> 115
cagaatgatt atagttatcc gtgcacg
<210> 116
<211> 39
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 116
agttagagtc tgtagacag tggaaatcaa aagaacttc
<210> 117
<211> 9
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 117
tgggcatcc
<210> 118
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 118
gattatagtt atccgtgc
<210> 119
<211> 27
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 119
cagaatgatt atagttatcc gtacacg
<210> 120
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 120
gattatagtt atccgtac
<210> 121

```

27

39

9

18

27

18

<211> 51
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 121
 aagtcagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c 51
 <210> 122
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 122
 acctactgga tgcac 15
 <210> 123
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 123
 aacatctatc ctggcacccgg cggctccaac ttcgacgaga agtcaagaa c 51
 <210> 124
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 124
 tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24
 <210> 125
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 125
 ggctacacct tcaccaccta c 21
 <210> 126
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

```

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 126
tattcctggca ccggcggc 18
<210> 127
<211> 51
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 127
aagtcctccc agtccttgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51
<210> 128
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 128
tgggcctcca cccgggaatc t 21
<210> 129
<211> 27
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 129
cagaacgact actcctaccc ctacacc 27
<210> 130
<211> 39
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 130
tcccagtcctc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39
<210> 131
<211> 9
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний

```

олігонуклеотид"	
<400> 131	
tgggcctcc	9
<210> 132	
<211> 18	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<221> джерело	
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний	
олігонуклеотид"	
<400> 132	
gactactcct acccctac	18
<210> 133	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<221> джерело	
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний	
олігонуклеотид"	
<400> 133	
acctactgga tgcac	15
<210> 134	
<211> 51	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<221> джерело	
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний	
олігонуклеотид"	
<400> 134	
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t	51
<210> 135	
<211> 24	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<221> джерело	
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний	
олігонуклеотид"	
<400> 135	
tggaactaccg gcacaggcgc ctac	24
<210> 136	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<221> джерело	
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний	
олігонуклеотид"	
<400> 136	
ggctacacct tcactaccta c	21

<210> 137
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 137
 taccccgga ccggcggc 18
 <210> 138
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 138
 aaatctagtc agtcactgct ggatagcggc aatcagaaga acttcctgac c 51
 <210> 139
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 139
 tgggcctcta ctagagaatc a 21
 <210> 140
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 140
 cagaacgact atagctaccc ctacacc 27
 <210> 141
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 141
 agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39
 <210> 142
 <211> 9
 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 142
 tgggcctct 9
 <210> 143
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 143
 gactatagct acccctac 18
 <210> 144
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 144
 aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51
 <210> 145
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 145
 tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24
 <210> 146
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 146
 taccctggca ccggcggc 18
 <210> 147
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело

```

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20          25

<210> 148
<211> 75
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 148
gaagtgacgc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttct 75
<210> 149
<211> 75
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 149
gaagtgacgc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctct 75
<210> 150
<211> 75
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 150
gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttca 75
<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 151
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20          25

```

<210> 152
 <211> 75
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 152
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttct 75
 <210> 153
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 пептид"
 <400> 153
 Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 1 5 10
 <210> 154
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 154
 tgggtgcgac aggccactgg acaaggcctt gaggatgg gt 42
 <210> 155
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 155
 tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaaggatgg gc 42
 <210> 156
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
 олігонуклеотид"
 <400> 156
 tgggtcgcc aggctaccgg tcaaggcctc gaggatgg gt 42
 <210> 157

```

<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 157
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1           5           10
<210> 158
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gaggctgg gt
42
<210> 159
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 159
tggatcaggc agtccccctc taggggcctg gaaggctgg gc
42
<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1           5           10
<210> 161
<211> 42
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 161
tgggtgagac agggccctgg acaaggcctt gagggatgg gt
42
<210> 162
<211> 32

```



```

<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 162
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1          5          10          15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
          20          25          30

<210> 163
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 163
agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg      60
agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga                                96
<210> 164
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 164
agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg      60
agatccgagg acaccgccgt gtactactgc acccgg                                96
<210> 165
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 165
agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg      60
agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg                                96
<210> 166
<211> 32
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 166

```

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 167
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 167
agatttcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60
agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 168
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 168
aggttcacca tctcccgga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg 60
cgggcccagg acaccgccgt gtactactgt accaga 96

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 169
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 170
tggggcccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 171
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело

```

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 171
tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33
<210> 172
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 172
tggggccaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33
<210> 173
<211> 33
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 173
tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc 33
<210> 174
<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 175
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 175
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgc 69
<210> 176
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>

```

```

<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 176
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtcctga cccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgc 69
<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 177
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20
<210> 178
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 178
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgc 69
<210> 179
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 179
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60
ctgtcctgc 69
<210> 180
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 180
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgt 69
<210> 181

```

```

<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 181
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1           5           10           15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
                20

<210> 182
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 182
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgc
                                                69
<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 183
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
                20

<210> 184
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 184
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgc
                                                69
<210> 185
<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело

```

```

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 186
<211> 69
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 186
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgc
69
<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 187
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1          5          10          15

<210> 188
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 188
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45
<210> 189
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 189
tggtatcagc agaagcccg ccaggcccc agactgctga tctac 45
<210> 190
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

```

```

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 190
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac
<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        пептид"
<400> 191
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1           5           10           15
<210> 192
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 192
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat
<210> 193
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        олігонуклеотид"
<400> 193
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac
<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        пептид"
<400> 194
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1           5           10           15
<210> 195
<211> 45
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>

```

```

<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 195
tggtacctgc agaagccagg gcagtcctcca cagctcctga tctat
<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 196
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 197
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 197
ggggtccctt cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt
60
agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt
96
<210> 198
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 198
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc
60
agcctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc
96
<210> 199
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 199
ggcgtgccct ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct
60
agcctggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt
96
<210> 200
<211> 32

```



```

<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 200
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1           5           10           15
Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
                20           25           30

<210> 201
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 201
gggatccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttacct cacaattaat      60
aacatagaat ctgaggatgc tgcattattac ttctgt                               96
<210> 202
<211> 32
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 202
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1           5           10           15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
                20           25           30

<210> 203
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 203
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc      60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt                               96
<210> 204
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний

```

олігонуклеотид"

<400> 204
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttacctt gaccatctcc 60
agcctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

<210> 205
<211> 32
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"

<400> 205
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 206
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид"

<400> 206
ggggtcccat caaggttcag tggagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60
agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 207
<211> 96
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид"

<400> 207
ggcgtgccct ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60
agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 208
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 209
<211> 30
<212> ДНК

```

<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 209
ttcggccaag ggaccaaggt ggaatcaaa 30
<210> 210
<211> 30
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 210
ttcggccagg gcaccaaggt ggaatcaag 30
<210> 211
<211> 30
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<400> 211
ttcgggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30
<210> 212
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 212
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

```

```

      165      170      175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
      225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325

```

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

```

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1      5      10      15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
      20      25      30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
      35      40      45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
      50      55      60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
      65      70      75      80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
      85      90      95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      100      105

```

<210> 214

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60

```

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 215

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

```

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
  115      120      125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
  130      135      140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
  145      150      155      160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165      170      175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180      185      190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195      200      205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210      215      220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
      225      230      235      240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245      250      255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260      265      270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
      275      280      285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
      290      295      300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
      305      310      315      320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      325      330
<210> 216
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
  1      5      10      15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
      65      70      75      80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
      100      105      110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
      115      120      125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
      130      135      140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
      145      150      155      160

```

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 217

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 218
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 219

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 220

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15
Asp Ala Arg Cys
20

<210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"

<400> 221

Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15
Val Gln Ala

<210> 222

<211> 20

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"
 <400> 222
 Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys
 20
 <210> 223
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний олігонуклеотид"
 <400> 223
 tggactactg ggacgggagc ttac
 <210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"
 <400> 224
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
 1 5 10
 <210> 225
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид"
 <400> 225
 Cys Asn Gly Arg Cys
 1 5
 <210> 226
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний праймер"
 <400> 226
 gctgacagac taacagactg ttcc
 <210> 227
 <211> 18

24

24

<212> ДНК
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний праймер"
 <400> 227
 caaatgtggt atggctga
 <210> 228
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"
 <400> 228
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Gly Ser Ala Ala
 130
 <210> 229
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <221> джерело
 <223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид"
 <400> 229
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr

18

```

65              70              75              80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                        85              90              95
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
                        100              105              110
Lys Arg Ala Asp
                        115
<210> 230
<211> 98
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 230
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1              5              10              15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
                20              25              30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
                35              40              45
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
                50              55              60
Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80
Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85              90              95
Thr Arg

<210> 231
<211> 101
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид"
<400> 231
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1              5              10              15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
                20              25              30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                35              40              45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
                50              55              60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65              70              75              80
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85              90              95
Asp Tyr Ser Tyr Pro
                        100

```

```

<210> 232
<211> 37
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)
<400> 232
g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa      37
  Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
    1             5             10
<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 233
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
  1             5             10
<210> 234
<211> 38
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
олігонуклеотид"
<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)
<400> 234
g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c      38
  Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
    1             5             10
<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
пептид"
<400> 235
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
  1             5             10
<210> 236

```

```

<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        пептид"
<400> 236
Met Tyr Pro Pro Tyr
1               5
<210> 237
<211> 4
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Опис штучної послідовності: Синтетичний
        пептид"
<400> 237
Arg Gly Asp Ser
1

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Виділена молекула антитіла, здатна зв'язуватися з людським білком програмованої смерті-1 (PD-1), яка містить:
 - (a) варіабельну область важкого ланцюга (VH), що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та варіабельну область легкого ланцюга (VL), що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33;
 - (b) VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32;
 - (c) VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33; або
 - (d) VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32.
2. Молекула антитіла за п. 1, яка містить VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 4, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33.
3. Молекула антитіла за п. 1, яка містить VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 1, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32.
4. Молекула антитіла за п. 1, яка містить VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 5 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 13, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 14 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33.

5. Молекула антитіла за п. 1, яка містить VH, що містить VHCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 224, VHCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 2 та VHCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3; та VL, що містить VLCDR1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 10, VLCDR2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 11 та VLCDR3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32.
6. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-5, при цьому зазначена молекула антитіла являє собою молекулу гуманізованого антитіла і/або молекулу моноспецифічного антитіла або біспецифічного антитіла.
7. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-6, яка має VH, що містить щонайменше одну каркасну область (FW), яка містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169, або амінокислотну послідовність, ідентичну їй щонайменше на 90 %, або має не більше двох амінокислотних замін, інсерцій або делецій у порівнянні з будь-якою з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.
8. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-7, яка має VH, що містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.
9. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-8, яка має VH, що містить щонайменше дві, три або чотири каркасні області, які містять будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 147, 151, 153, 157, 160, 162, 166 або 169.
10. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-9, яка містить VHFW1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 147 або 151, VHFW2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 153, 157 або 160 та VHFW3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 162 або 166, та, необов'язково, додатково містить VHFW4 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 169.
11. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-10, яка має VL, що містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208, або амінокислотну послідовність, щонайменше на 90 % ідентичну їй, або яка має не більше двох амінокислотних замін, інсерцій або делецій у порівнянні з будь-якою з амінокислотних послідовностей 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.
12. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-11, яка має VL, що містить щонайменше одну каркасну область, яка містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.
13. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-12, яка має VL, що містить щонайменше дві, три або чотири каркасні області, які містять будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183, 185, 187, 191, 194, 196, 200, 202, 205 або 208.
14. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-13, яка містить VLFW1 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 174, 177, 181, 183 або 185, VLFW2 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 187, 191 або 194 та VLFW3 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 196, 200, 202 або 205, та, необов'язково, додатково містить VLFW4 з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 208.
15. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-14, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 38, 50, 82 або 86.
16. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-15, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 38, 50, 82 або 86.
17. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-16, яка містить VL, який містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78.
18. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-17, яка містить VL, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 або 78.
19. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 38.
20. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-19, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40 або SEQ ID NO: 91.
21. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 50.
22. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18 та 21, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52 або SEQ ID NO: 102.
23. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 82.

- [illegible]

- [illegible]

76. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72.
- 5 77. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 76.
78. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 80.
- 10 79. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 84, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72.
80. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 84, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 68.
- 15 81. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-18, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 88, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 68.
82. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-81, яка являє собою Fab, F(ab')₂, Fv або одноклановий Fv-фрагмент (ScFv).
- 20 83. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-81, яка містить константну область важкого ланцюга, вибрану з IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4.
84. Молекула антитіла за п. 83, яка містить константну область легкого ланцюга, вибрану з константних областей каппа або лямбда легкого ланцюга.
- 25 85. Молекула антитіла за п. 83 або 84, яка містить константну область важкого ланцюга людського IgG4 з мутацією у положенні 228, згідно з нумерацією EU, або у положенні 108 у послідовності SEQ ID NO: 212 або 214, та константну область легкого ланцюга каппа.
86. Молекула антитіла за п. 83 або 84, яка містить константну область важкого ланцюга людського IgG4 з мутацією заміни серину на пролін у положенні 228, згідно з нумерацією EU, або у положенні 108 у SEQ ID NO: 212 або 214, та константну область легкого ланцюга каппа.
- 30 87. Молекула антитіла за п. 83 або 84, яка містить константну область важкого ланцюга людського IgG1 з мутацією заміни аспарагіну на аланін у положенні 297, згідно з нумерацією EU, або у положенні 180 у SEQ ID NO: 216, та константну область легкого ланцюга каппа.
88. Молекула антитіла за п. 83 або 84, яка містить константну область важкого ланцюга людського IgG1 з мутацією заміни аспартату на аланін у положенні 265, згідно з нумерацією EU, або у положенні 148 у SEQ ID NO: 217, та з мутацією заміни проліну на аланін у положенні 329, згідно з нумерацією EU, або у положенні 212 у SEQ ID NO: 217, та константну область легкого ланцюга каппа.
- 35 89. Молекула антитіла за п. 83 або 84, яка містить константну область важкого ланцюга людського IgG1 з мутацією заміни лейцину на аланін у положенні 234, згідно з нумерацією EU, або у положенні 117 у SEQ ID NO: 218, та мутацією заміни лейцину на аланін у положенні 235, згідно з нумерацією EU, або у положенні 118 у SEQ ID NO: 218, та константну область легкого ланцюга каппа.
90. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-89, яка здатна зв'язуватися з людським PD-1 з константою дисоціації (K_D), яка нижче ніж приблизно 0,2 нМ.
- 45 91. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-90, яка зв'язується з позаклітинним Ig-подібним доменом PD-1.
92. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-91, яка здатна зменшувати зв'язування PD-1 з PD-L1, PD-L2 або з обома лігандами, або з клітиною, що експресує PD-L1, PD-L2 або обидва ліганди.
- 50 93. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-92, яка здатна посилювати антигенспецифічну Т-клітинну відповідь.
94. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-93, при цьому зазначена молекула антитіла має першу специфічність зв'язування відносно PD-1 та другу специфічність зв'язування відносно TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 або PD-L2.
- 55 95. Молекула антитіла за будь-яким з пп. 1-93, при цьому зазначена молекула антитіла містить антигензв'язуючий фрагмент антитіла, наприклад напівантитіло або антигензв'язуючий фрагмент напівантитіла.
96. Фармацевтична композиція, яка містить виділену молекулу антитіла за будь-яким з пп. 1-95 та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або стабілізатор.
- 60

97. Виділена нуклеїнова кислота, яка кодує:

а) VH або VL молекули антитіла за будь-яким з пп. 1-95;

б) важкий ланцюг областей CDR 1-3 молекули антитіла за будь-яким з пп. 1-95, при цьому зазначена нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність SEQ ID NO: 108-112, 223, 122-126, 133-137 або 144-146; або

в) легкий ланцюг областей CDR 1-3 молекули антитіла за будь-яким з пп. 1-95, при цьому зазначена нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність SEQ ID NO: 113-120, 127-132 або 138-143.

98. Нуклеїнова кислота за п. 97, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує VH, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95 або 101.

99. Нуклеїнова кислота за п. 97, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує VH, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 39, 51, 83, 87, 90, 95 або 101.

100. Нуклеїнова кислота за п. 98, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує важкий ланцюг, де при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 або 103.

101. Нуклеїнова кислота за п. 99, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує важкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 41, 53, 85, 89, 92, 96 або 103.

102. Нуклеїнова кислота за п. 97, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує VL, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

103. Нуклеїнова кислота за п. 97, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує VL, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

104. Нуклеїнова кислота за п. 102, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність щонайменше на 85 % ідентична будь-якій з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

105. Нуклеїнова кислота за п. 103, яка додатково містить нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг, при цьому зазначена нуклеотидна послідовність містить будь-яку з SEQ ID NO: 45, 49, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 94, 98, 100, 105 або 107.

106. Нуклеїнова кислота за будь-яким з попередніх пунктів 97-105, яка міститься у векторі експресії або клітині-хазяїні.

107. Спосіб одержання молекули антитіла або її фрагмента, який включає культивування клітини-хазяїна, у якій міститься нуклеїнова кислота за п. 106, в умовах, що придатні для експресії генів.

108. Спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, виділеної молекули антитіла за будь-яким з пп. 1-95, у кількості, ефективній для лікування раку.

109. Спосіб лікування раку, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції за п. 96, у кількості, ефективній для лікування раку.

110. Спосіб стимуляції імунної відповіді, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, виділеної молекули антитіла за будь-яким з пп. 1-95, у кількості, ефективній для стимуляції імунної відповіді.

111. Спосіб стимуляції імунної відповіді, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції за п. 96, у кількості, ефективній для стимуляції імунної відповіді.

112. Спосіб виявлення PD-1 у біологічному зразку, який включає (I) контактування зразка або суб'єкта (та, необов'язково, еталонного зразка або суб'єкта) з виділеною молекулою антитіла за будь-яким з пп. 1-95 в умовах, що дозволяють здійснюватися взаємодії молекули антитіла та поліпептиду, та (II) виявлення утворення комплексу між молекулою антитіла та зразком або суб'єктом (та, необов'язково, еталонним зразком або суб'єктом).

113. Спосіб за будь-яким з пп. 108 або 109, де рак вибраний з солідної пухлини, раку легені, меланоми, раку нирки, раку печінки, раку передміхурової залози, раку молочної залози, колоректального раку, раку шлунка, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози, раку мозку, раку матки, назофарингеального раку, раку голови та шиї, раку яєчників, раку ендометрія, раку ендокринної системи, гематологічного раку або метастатичного ракового ураження.

114. Спосіб за п. 113, де рак легені вибраний з недрібноклітинного раку легені (NSCLC), аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені або дрібноклітинного раку легені.

115. Спосіб за п. 114, де NSCLC включає мутацію KRAS.

116. Спосіб за п. 113, де меланома вибрана з прогресуючої меланоми, неоперабельної меланоми, метастатичної меланоми, меланоми з мутацією BRAF, меланоми з мутацією NRAS, меланоми шкіри або внутрішньоочної меланоми.

117. Спосіб за п. 113, де рак нирки вибраний з нирковоклітинної карциноми (RCC), метастатичної нирковоклітинної карциноми (RCC) або світлоклітинної нирковоклітинної карциноми (CCRCC).

118. Спосіб за п. 113, де гематологічний рак вибраний з лімфоми, мієломи або лейкозу.

119. Спосіб за п. 113, де рак мозку являє собою гліобластому.

120. Спосіб за п. 113, де рак молочної залози являє собою потрійний негативний рак молочної залози.

121. Спосіб за п. 113, де рак печінки являє собою гепатоцелюлярну карциному (HCC).

122. Спосіб за пп. 112-121, де рак являє собою рак MSI-high (рак з високою мікросателітною нестабільністю).

123. Спосіб за будь-яким з пп. 112-122, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з другим терапевтичним агентом або процедурою.

124. Спосіб за п. 123, де другий терапевтичний агент або процедуру вибирають з однієї або більше з хіміотерапії, цільової протиракової терапії, онколітичного лікарського засобу, цитотоксичного агента, імунотерапії, цитокіну, хірургічної процедури, процедури опромінення, активатора костимулюючої молекули, інгібітору інгібуючої молекули, вакцини або клітинної імунотерапії.

125. Спосіб за будь-яким з пп. 112-124, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з агоністом костимулюючої молекули, вибраним з одного або більше з OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або ліганду CD83.

126. Спосіб за будь-яким з пп. 112-125, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором молекули точки імунного контролю, вибраним з одного або більше з PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 або TGFR.

127. Спосіб за будь-яким з пп. 112-126, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з одним або більше інгібітором LAG-3, інгібітором TIM-3, інгібітором PD-L1, агоністом GITR, інтерлейкіном, інгібітором MEK або інгібітором FGFR.

128. Спосіб за п. 127, де інгібітор LAG-3 являє собою молекулу антитіла проти LAG-3.

129. Спосіб за п. 127 або 128, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором LAG-3 для лікування меланоми, нирковоклітинної карциноми або гематологічного раку.

130. Спосіб за п. 127, де інгібітор TIM-3 являє собою молекулу антитіла проти TIM-3.

131. Спосіб за п. 127 або 130, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором TIM-3 для лікування меланоми або нирковоклітинної карциноми.

132. Спосіб за п. 127, де агоніст GITR являє собою молекулу антитіла проти GITR або злитий білок GITR.

133. Спосіб за п. 127 або 132, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з агоністом GITR для лікування недрібноклітинного раку легені (NSCLC).

134. Спосіб за п. 127, де інгібітор PD-L1 являє собою молекулу антитіла.

135. Спосіб за п. 127 або 134, де інгібітор PD-L1 вибраний з YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C або MDX-1105.

136. Спосіб за пп. 127, 134 або 135, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором PD-L1 для лікування раку щитовидної залози, NSCLC, потрійного негативного раку молочної залози, раку матки або лімфоми.

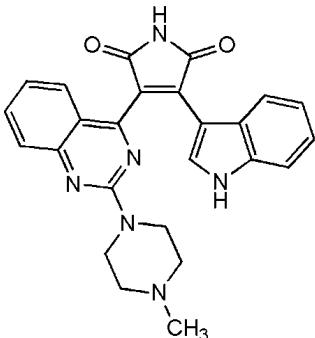
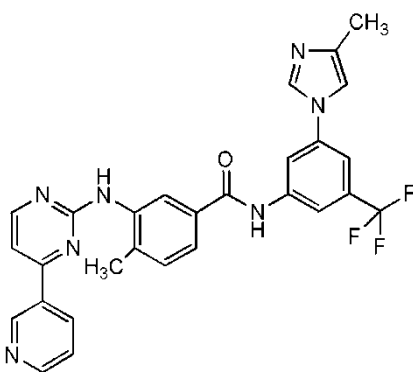
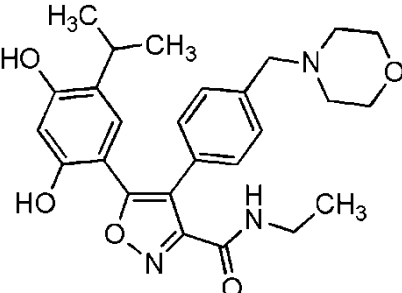
137. Спосіб за п. 127, де інтерлейкін являє собою IL-15.

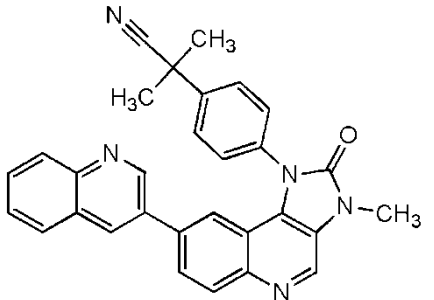
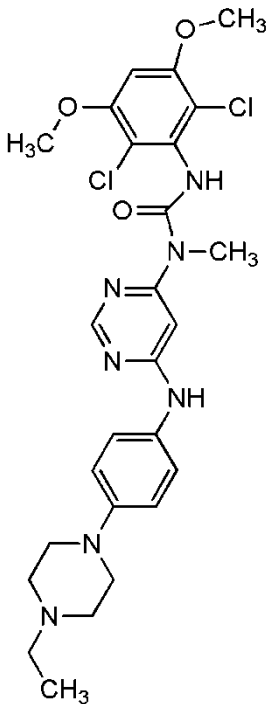
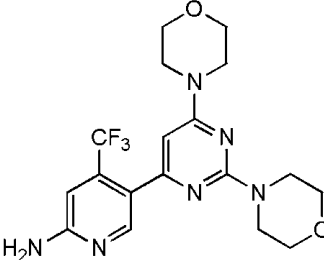
138. Спосіб за п. 127 або 137, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інтерлейкіном для лікування солідної пухлини.

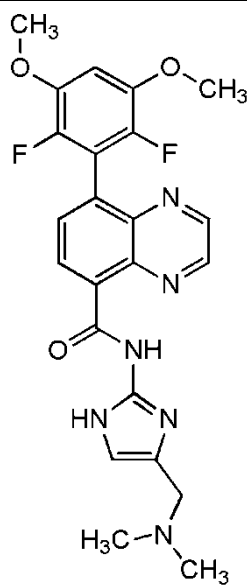
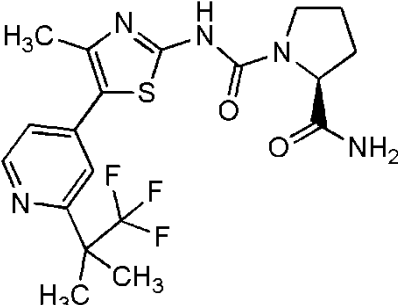
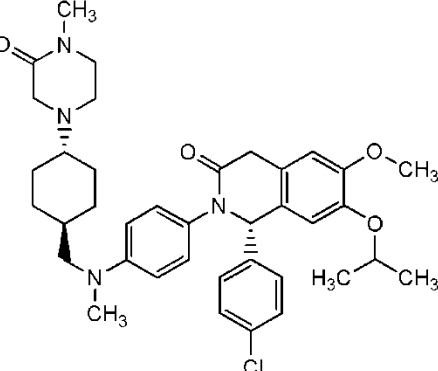
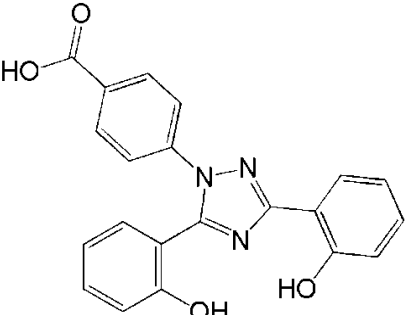
139. Спосіб за п. 127, де інгібітор MEK вибирають з ARRY-142886, G02442104 (GSK1120212), RDEA436, RDEA119/BAY 869766, AS703026, G00039805 (AZD-6244 або селуметинібу), BIX 02188, BIX 02189, CI-1040 (PD-184352), PD0325901, PD98059, U0126, GDC-0973 (метанону або [3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфеніл)аміно]феніл][3-гідрокси-3-(25)-2-піперидиніл-1-азетидинілу]-), G-38963, G02443714 (AS703206) або їх фармацевтично прийнятної солі або сольовату.

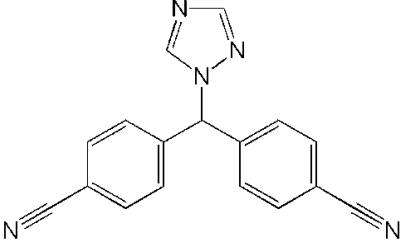
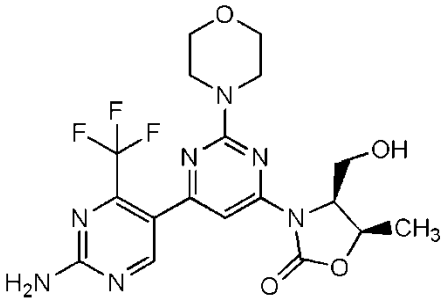
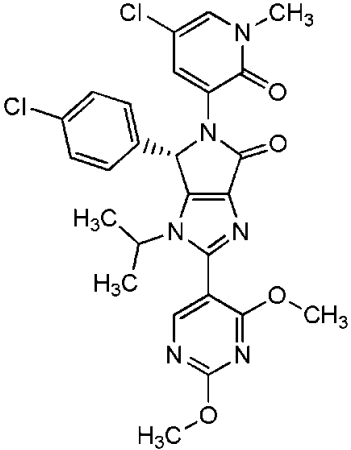
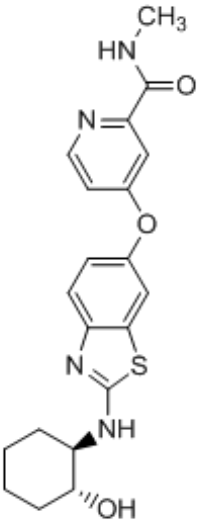
140. Спосіб за п. 127 або 139, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором MEK для лікування потрійного негативного раку молочної залози, недрібноклітинного раку легені (NSCLC) або колоректального раку.
141. Спосіб за п. 127, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з інгібітором FGFR для лікування гепатоцелюлярної карциноми.
142. Спосіб за будь-яким з пп. 112-141, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з одним або більше з наступних:
- (a) хіміотерапією для лікування раку легені;
 - (b) інгібітором індоламінпірол-2,3-діоксигенази (IDO) для лікування раку легені;
 - (c) інгібітором CTLA-4 для лікування раку легені або меланоми;
 - (d) протипухлинною вакциною;
 - (e) одним або більше: імунотерапією, цільовим агентом, інгібітором тирозинкінази VEGF, інгібітором RNAi або інгібітором медіатору, розташованого нижче по ходу сигнального шляху VEGF, для лікування раку нирки;
 - (f) одним, двома або всіма з оксаліплатину, лейковорину або 5-ФУ для лікування меланоми, колоректального раку, недрібноклітинного раку легені, раку яєчників, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку підшлункової залози, гематологічного раку або нирковоклітинної карциноми; або
 - (g) інгібітором тирозинкінази для лікування раку нирки.
143. Спосіб за п. 142, де хіміотерапія являє собою терапію дублетами препаратів платини.
144. Спосіб за п. 142, де інгібітор IDO являє собою INCB24360.
145. Спосіб за п. 142, де інгібітор CTLA-4 являє собою антитіло проти CTLA-4 або розчинний ліганд CTLA-4.
146. Спосіб за п. 145, де антитіло проти CTLA-4 являє собою іпілімумаб.
147. Спосіб за п. 145 або 146, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують додатково у комбінації з інгібітором BRAF.
148. Спосіб за п. 147, де інгібітор BRAF являє собою вемурафеніб або дабрафеніб.
149. Спосіб за п. 142, де протипухлинна вакцина являє собою вакцину на основі дендритних клітин проти ниркової карциноми (DC-RCC).
150. Спосіб за п. 142, де імунотерапія включає інтерлейкін-2 або інтерферон- α .
151. Спосіб за п. 142, де цільовий агент являє собою інгібітор VEGF.
152. Спосіб за п. 151, де інгібітор VEGF являє собою антитіло проти VEGF.
153. Спосіб за п. 142, де інгібітор VEGF тирозинкінази вибраний з сунітинібу, сорафенібу, акситинібу або пазопанібу.
154. Спосіб за п. 142, де інгібітор медіатору, розташованого нижче по ходу сигнального шляху VEGF, являє собою інгібітор мішені рапаміцину у ссавців (mTOR).
155. Спосіб за п. 154, де інгібітор mTOR являє собою темсиролімус.
156. Спосіб за п. 142, де інгібітор тирозинкінази являє собою акситиніб.
157. Спосіб за будь-яким з пп. 112-156, де суб'єкт має або ідентифікований як такий, що має один або більше з:
- (a) раку, що експресує PD-L1;
 - (b) раку, що є позитивним для одного, двох або всіх з PD-L1, CD8, IFN- γ ;
 - (c) раку, що є потрійно позитивним для PD-L1, CD8 і IFN- γ ; або
 - (d) раку, що являє собою позитивний лімфоцит, що інфільтрує пухлину (TIL).
158. Спосіб за будь-яким з пп. 112-157, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у дозі 1-30 мг/кг.
159. Спосіб за будь-яким з пп. 112-158, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у дозі 1-5 мг/кг.
160. Спосіб за будь-яким з пп. 112-159, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують один раз на тиждень кожні 2, 3 або 4 тижні.
161. Спосіб за будь-яким з пп. 112-158 або 160, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію вводять у дозі 10-20 мг/кг через тиждень.
162. Спосіб за будь-яким з пп. 112-161, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з одним або більше з:
- 1) інгібітором протеїнкінази C (PKC); 2) інгібітором білка теплового шоку 90 (HSP90); 3) інгібітором фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) та/або мішені рапаміцину (mTOR); 4) інгібітором цитохрому P450 (наприклад інгібітором CYP17 або інгібітором 17 альфа-гидроксилази/C17-20 ліази); 5) речовиною, що хелатує залізо; 6) інгібітором ароматази; 7) інгібітором p53, наприклад інгібітором взаємодії p53/Mdm2; 8) індуктором апоптозу; 9) інгібітором ангиогенезу; 10) інгібітором альдостеронсинтази; 11) інгібітором рецептору Smoothed (SMO); 12) інгібітором

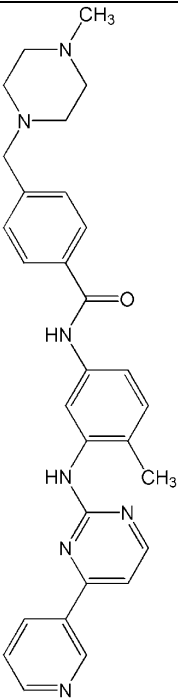
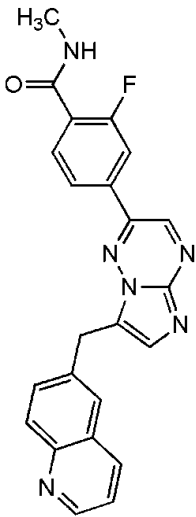
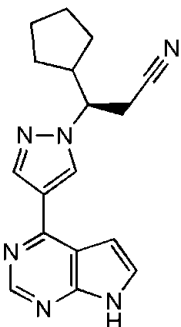
- рецептора пролактину (PRLR); 13) інгібітором сигналу Wnt; 14) інгібітором CDK4/6; 15) інгібітором рецептора фактора росту фібробластів 2 (FGFR2)/рецептора фактора росту фібробластів 4 (FGFR4); 16) інгібітором макрофагального колонієстимулюючого фактора (M-CSF); 17) інгібітором одного або більше з с-KIT, вивільнення гістаміну, Flt3 (наприклад, FLK2/STK1) або PKC; 18) інгібітором одного або більше з VEGFR-2 (наприклад, FLK-1/KDR), PDGFRbeta, с-KIT або Raf-кінази C; 19) агоністом соматостатину та/або інгібітором вивільнення гормону росту; 20) інгібітором кінази анапластичної лімфоми (ALK); 21) інгібітором рецептора інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1R); 22) інгібітором Р-глікопротеїну 1; 23) інгібітором рецептора фактора росту ендотелію судин (VEGFR); 24) інгібітором кінази BCR-ABL; 25) інгібітором FGFR; 26) інгібітором CYP11B2; 27) інгібітором HDM2, наприклад інгібітором взаємодії HDM2-p53; 28) інгібітором тирозинкінази; 29) інгібітором с-MET; 30) інгібітором JAK; 31) інгібітором DAC; 32) інгібітором 11 β -гідроксилази; 33) інгібітором IAP; 34) інгібітором кінази PIM; 35) інгібітором Porsipine; 36) інгібітором BRAF, наприклад BRAF V600E або BRAF дикого типу; 37) інгібітором HER3; 38) інгібітором MEK; або 39) інгібітором ліпідної кінази.
- 15 163. Спосіб за будь-яким з пп. 112-162, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з однією або більше зі сполук A1-A51, наведених нижче:

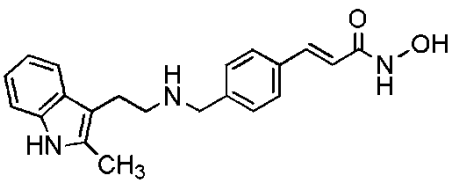
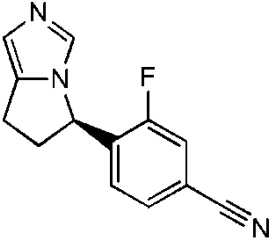
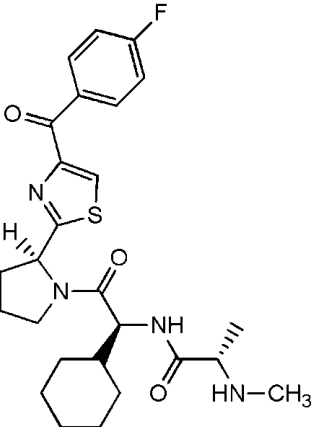
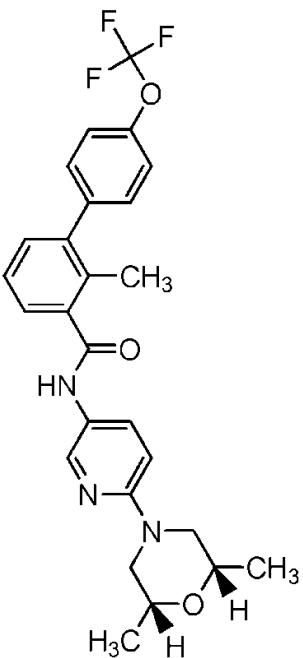
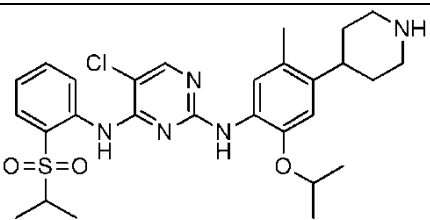
Позначення Сполуки	Видове позначення Торгова назва	Структурна формула сполуки	Патенти/опубліковані патентні заявки
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нілотиніб гідрохлорид моногідрат Тасигна/TASIG NA®	 HCl • H ₂ O	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8450310

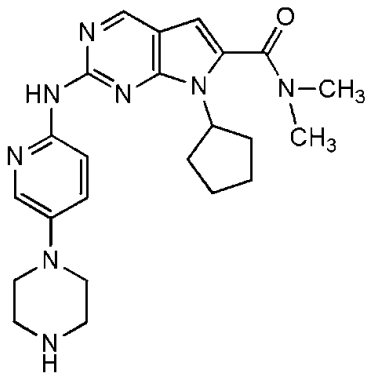
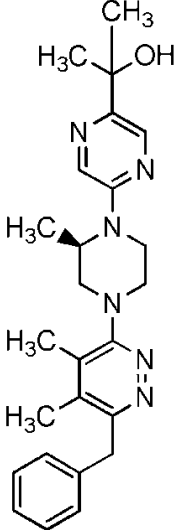
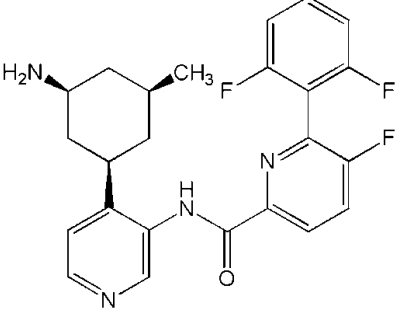
A4	Дактолісіб		WO 2006/122806
A5			US 8552002
A6	Бупарлісіб		WO 2007/084786

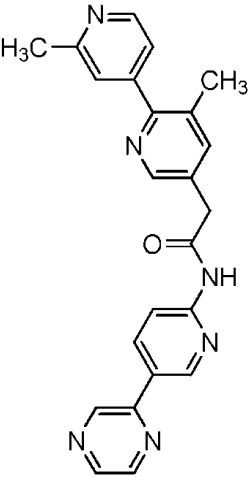
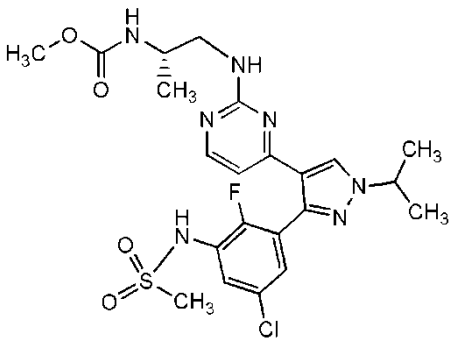
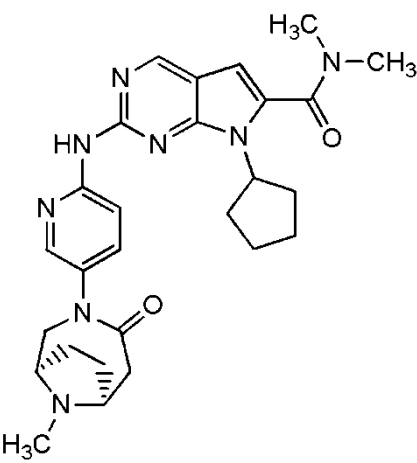
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		Інгібітор CYP17	WO 2010/149755 US 8263635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786
A11	Дефразирокс Ексиджад/EXJA DE®		WO 1997/049395

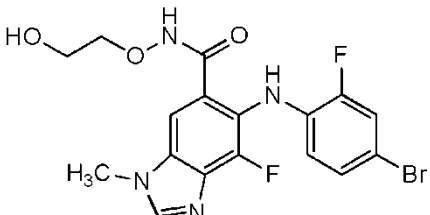
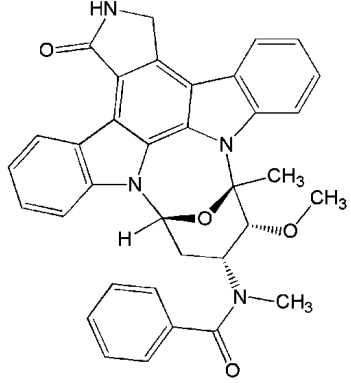
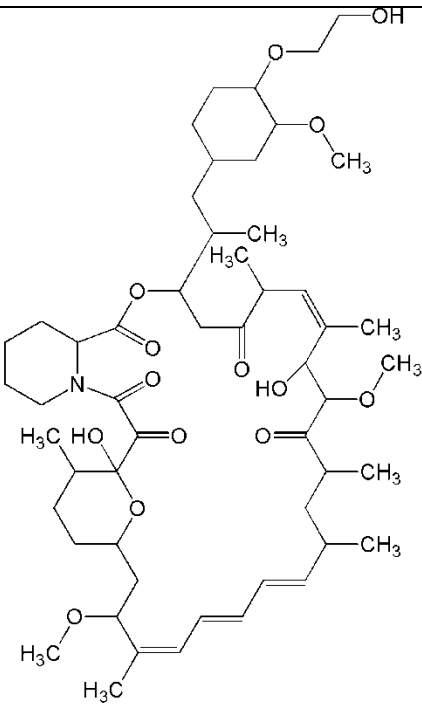
A12	Летрозол Фемара/FEMA RA®		US 4978672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

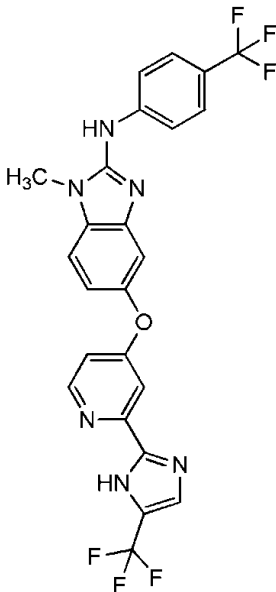
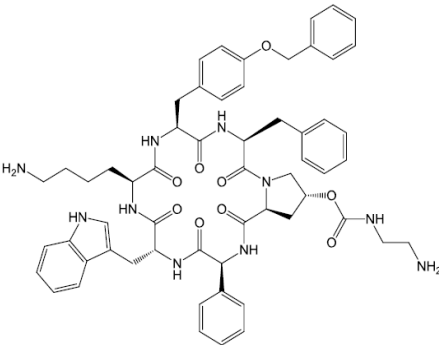
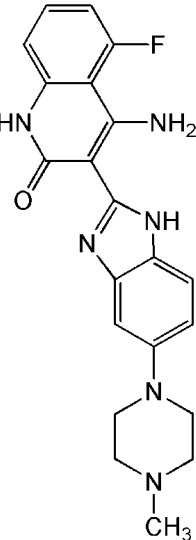
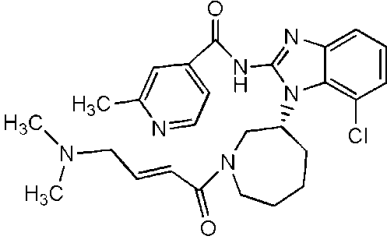
A16	Іматиніб мезилат Глівек/GLEEVE C®	 <p>Мезилат</p>	WO 1999/003854
A17		 <p>Дигідрохлоридна сіль</p>	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A18	Руксолітиніб фосфат Джакаві/JAKAFI ®	 <p>H₃PO₄</p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632

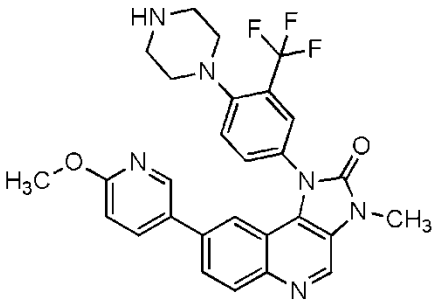
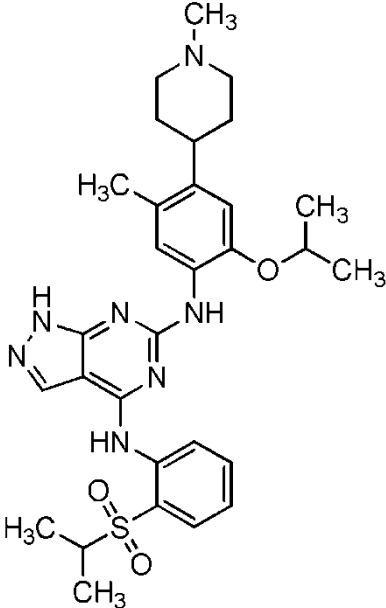
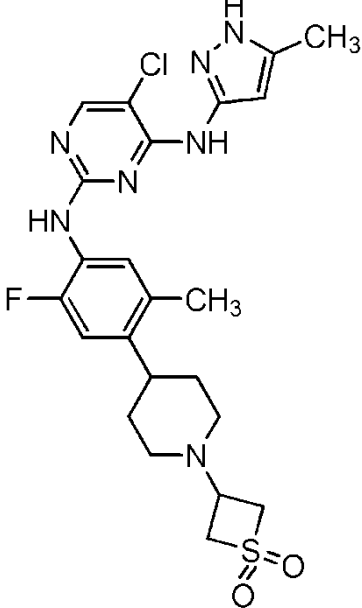
A19	Панобіностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Осилодростат		WO 2007/024945
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336
A22	Сонідегіб фосфат		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8178563
A23	Церитиніб Зикадіа/ZYKADI A™		WO 2008/073687 US 8039479

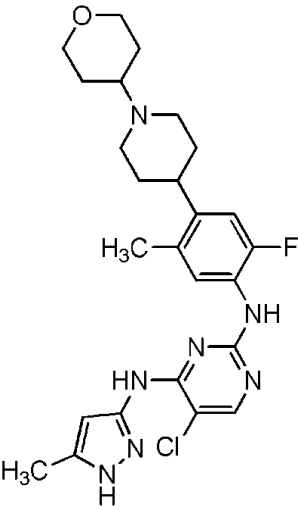
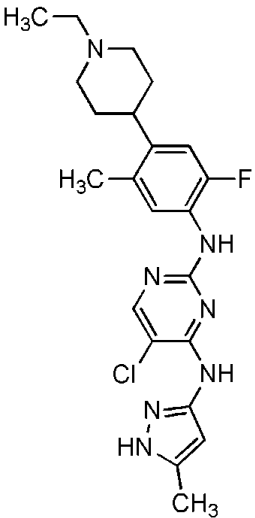
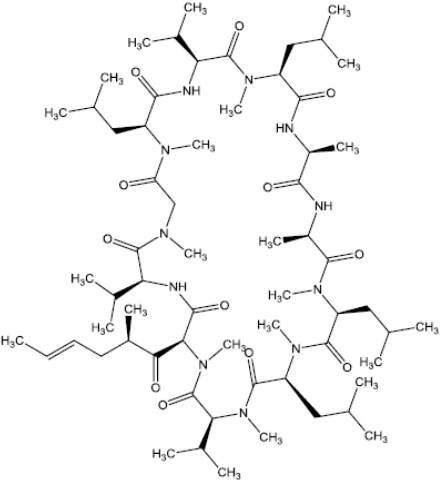
A24			US 8415355 US 8685980
A25			WO 2010/007120
A26		Людське моноклональне антитіло проти PRLR	US 7867493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO 2008/106692

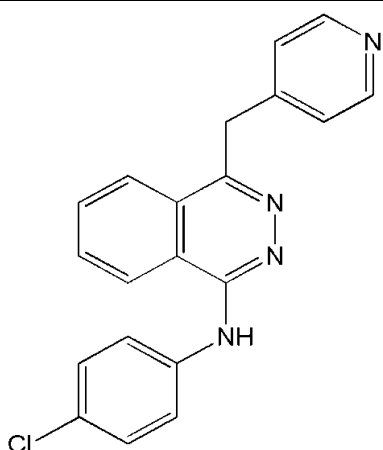
A28			WO 2010/101849
A29	Еннорафеніб		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		Людське моноклональне антитіло проти HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A32		Кон'югат антитіло-лікарський засіб (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (див. Таблицю 1, параграф [00191]) Лінкер: SMCC (див. параграф [00117]) Корисне навантаження: DM1 (див. параграф [00111]) Див. також Формулу винаходу, п. 29
A33		Моноклональне антитіло або Fab проти M-CSF	WO 2004/045532

A34	Бініметиніб		WO 2003/077914
A35	Мідостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	Еверолімус Афінитор/®AFIN ITOR®		WO 2014/085318

A37			<p>WO 2007/030377 US 7482367</p>
A38	<p>Пазиреотид діаспартат Сигніфор/SIGNI FOR®</p>		<p>WO2002/010192 US 7473761</p>
A39	<p>Довітиніб</p>		<p>WO 2009/115562 US 8563556</p>
A40			<p>WO 2013/184757</p>

A41		 <chem>CN1C(=O)N(c2ccc(cc2C(F)(F)F)N3CCNCC3)c4cnc5ccc(cc45)c6ccc(cc6)OC</chem>	WO 2006/122806
A42		 <chem>CC(C)OCc1cc(C)c(Nc2nc3c(ncn3)c4ccccc4NS(=O)(=O)C(C)C)c(C)c1N5CCN(C)CC5</chem>	WO 2008/073687 US 8372858
A43		 <chem>Cc1cc(NC2=CC(=C(N2)Cl)N3C=CC(=C3)N4C(=CC(=C4)C(F)=CC5CCN(C5)S6C(=O)SC6)C)nn1</chem>	WO 2010/002655 US 8519129

A44			<p>WO 2010/002655 US 8519129</p>
A45			<p>WO 2010/002655</p>
A46	<p>Валсподар Амдрей/AMDR AY™</p>		<p>EP 296122</p>

A47	Ваталаніб сукцинат	 Сукцинат	WO 98/35958
A48		Інгібітор IDH	WO 2014/141104
A49		Інгібітор BCR-ABL	WO 2013/171639 WO 2013/171640 WO 2013/171641 WO 2013/171642
A50		Інгібітор cRAF	WO 2014/151616
A51		Конкурентний інгібітор ERK1/2 ATP	PCT/US2014/062913.

164. Спосіб за будь-яким з пп. 112-163, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з G02442104 (GSK1120212).

165. Спосіб за будь-яким з пп. 112-163, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з дабрафенібом.

5 166. Спосіб за будь-яким з пп. 112-163, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують у комбінації з G02442104 (GSK1120212) та дабрафенібом.

167. Спосіб за будь-яким з пп. 162-166, де молекулу антитіла або фармацевтичну композицію застосовують для лікування меланоми.

10 168. Молекула антитіла, здатна зв'язуватися з людським PD-1, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 38, та VL, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 54.

169. Молекула антитіла, здатна зв'язуватися з людським PD-1, яка містить VH, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 38, та VL, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 70.

15 170. Молекула антитіла, здатна зв'язуватися з людським PD-1, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56.

171. Молекула антитіла, здатна зв'язуватися з людським PD-1, яка містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72.

20 172. Фармацевтична композиція, яка містить молекулу антитіла за будь-яким з пп. 168-171, та фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або стабілізатор.

Важкий ланцюг (мишачого Ig1)

FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVQLQQSGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT	TYWMHWVRQR	PGQGLEWIGN	IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL
QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT	TYWMHWVRQR	PGQGLEWIGN	IYPGTGGSNF DEKFKNRTSL
FWH3	CDRH3	FWH4	
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTR	WT TGTGAYWGQG	TLVTVSA	
TVDTSSTTAY MHLASLTSED SAVYYCTR	WT TGTGAYWGQG	TLVTVSAAKT TPSPVYPLAP GSAA	

Легкий ланцюг (мишачий к-ланцюг)

FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSLL	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQPP	KLLIFWASTR ESGVPDRFTG
DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSLL	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQPP	KLLIFWASTR ESGVPDRFTG
FWL3	CDRL3	FWL4	
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY	PCTFGGGTKL	EIK	
SGSVTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY	PCTFGGGTKL	EIKRAD	

ФІГ. 1

Важкий ланцюг

GL	QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKASGYTFT	SYWMHWVKQR	HGQGLEWIGN	IYPSGSGSTNY
Mu mAb	-----S-----	T-----R--	P-----	-----T-GS-F
GL	DEKFKSKGTL TVDTSSTAY MHLSSLTSED SAVYYCTR			
Mu mAb	-----NRTS- -----T--- --A-----	WT TGTGAYWGQG	TLVTVSA	

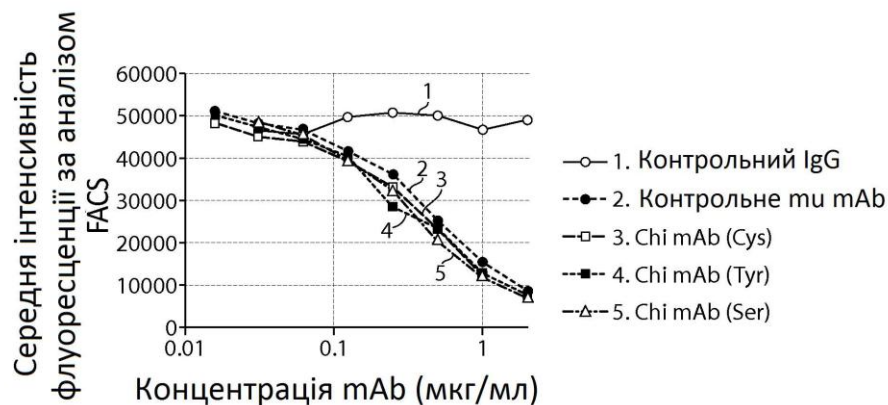
Легкий ланцюг

GL	DIVMTQSPSS LVTAGEKVT MSCKSSQSLL	NSGNQKNYLT	WYQQKPGQPP	KLLIYWASTR
Mu mAb	-----	D-----F--	-----	-----F-----
GL	ESGVPDRFTG SGSVDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQNDYSY	P		
Mu mAb	-----V-----	-----	CTFGGGTKL	EIK

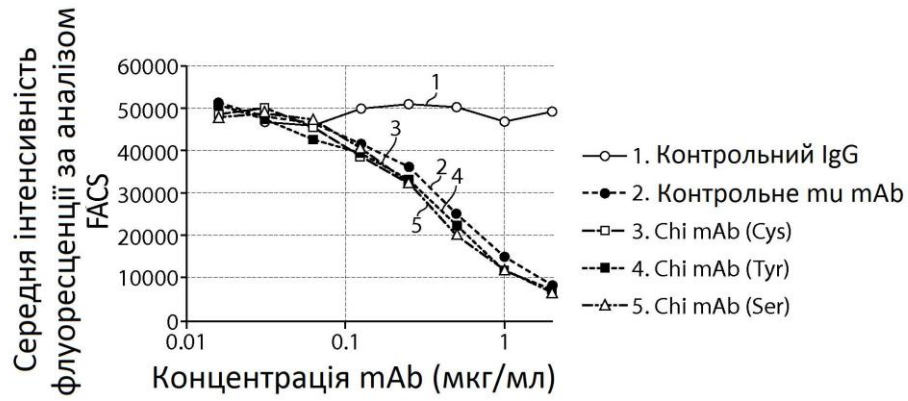
ФІГ. 2А

mAb	C	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	
mAb	g	tgc	acg	ttc	gga	ggg	ggg	acc	aag	ctg	gaa	ata	aaa
J2	-	-a-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	c
J2		Y											

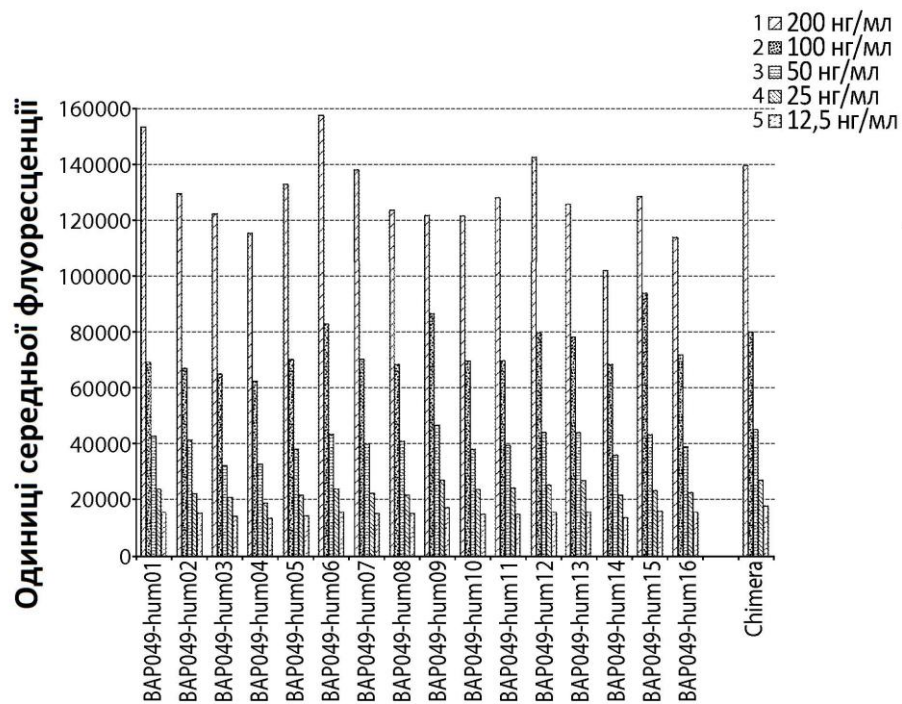
ФІГ. 2В



ФІГ. 3А



ФІГ. 3В

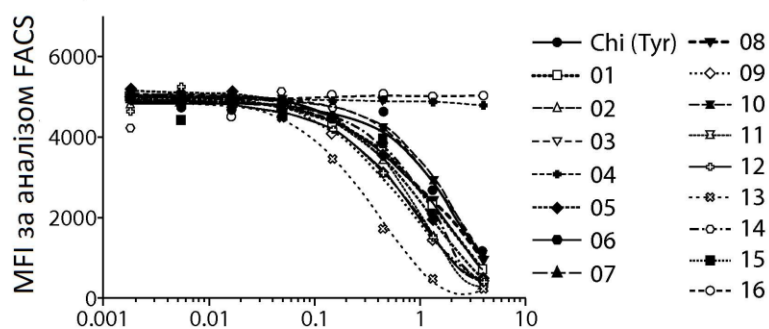


ФІГ. 4

№ клону	Концентрація (мкг/мл)	Послідовність					
		Важкий ланцюг			Легкий ланцюг		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 унікальних HC			9 унікальних LC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

ФІГ. 5

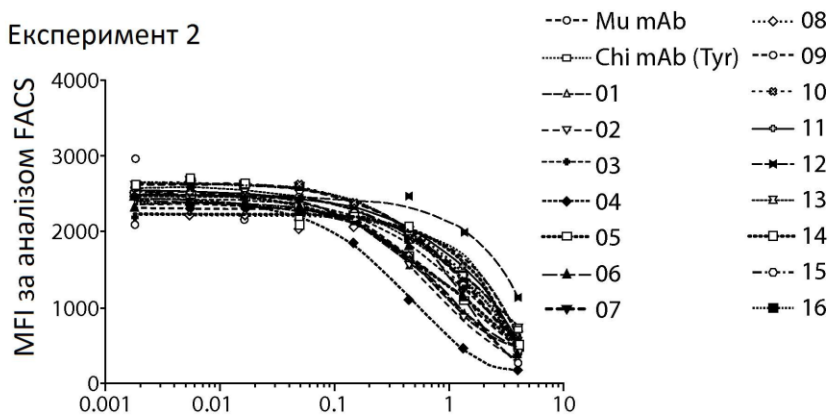
Експеримент 1



Конц. тестового mAb/конц. міченого мишачого mAb

ФІГ. 6А

Експеримент 2



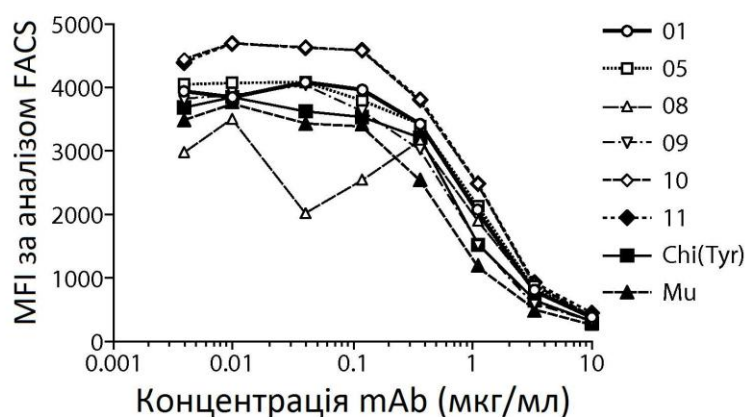
Конц. тестового mAb/конц. міченого мишачого mAb

ФІГ. 6В

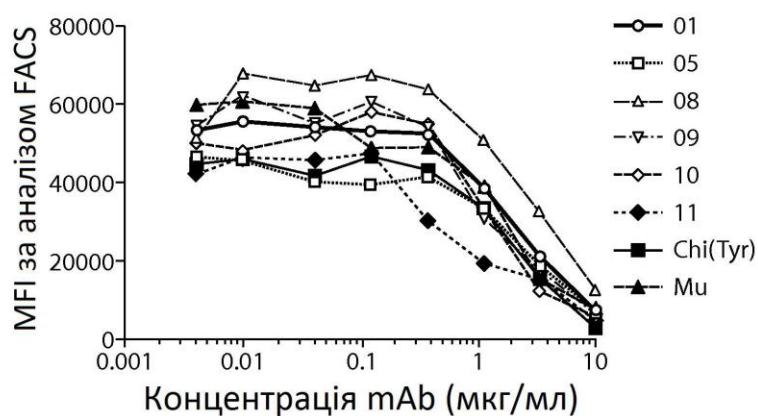
№ клону	Конц. (мкг/мл)	Послідовність						Ранжування	Конкурентне зв'язування		Ранжування
		Важкий ланцюг			Легкий ланцюг			Дані FACS	Експ. 1	Експ. 2*	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
Химерний	20.6	4 унікальних HC			9 унікальних LC						
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

* порожні клітинки означають показник гірше 4

ФІГ. 7



ФІГ. 8A



ФІГ. 8B

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-HC	QVQLQQSGSELV	PGASVKLSCKAS	GYTFTTYWMHW	RQRPQG	GLEWIGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum01-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum02-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum05-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum06-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum07-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum09-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum11-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum12-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum13-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQATGQ	GLEWMGNIYP	GTGGSNF
BAP049-hum03-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum04-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum08-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum10-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum14-HC	QVQLVQSGAEVKK	PGASVKVSCA	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum15-HC	QVQLVQSGAEVKK	PGASVKVSCA	SGYTFTTYWMH	WIRQSPSR	GLEWLN	GIYPGTGGSNF
BAP049-hum16-HC	EVQLVQSGAEVKK	PGESLRISCKG	SGYTFTTYWMH	WVRQAPQG	GLEWMGNIYP	GTGGSNF

	70	80	90	100	110	
BAP049-chi-HC	DEKFKNRTSLT	VDTSSTAYMHL	ASLTSEDS	SAVYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum01-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum02-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum05-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum06-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum07-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum09-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum11-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum12-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum13-HC	DEKFKNRVTIT	ADKSTSTAYMEL	SSLRSEDA	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum03-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum04-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum08-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum10-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum14-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum15-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS
BAP049-hum16-HC	DEKFKNRFTISR	DNSKNTLYLQ	MNSLRAED	VYYCTR	WTGTGAYWGQ	TTVTVSS

ФІГ. 9А

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-HC	QVQLQQSGSELV	VRPGASVKLS	CKASGYTFTT	YWMHWVRQ	RPQG	GLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum02-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum05-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum06-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum07-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum09-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum11-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum12-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum13-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	AT.....M.....				
BAP049-hum03-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum04-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum08-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum10-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum14-HC	...V...A.VKK.....V.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum15-HC	...V...A.VKK.....V.....	I..S.SR....L.....				
BAP049-hum16-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....	A.....M.....				

	70	80	90	100	110
BAP049-chi-HC	DEKFKNRTSLT	VDTSSTTAYM	HLASLTSEDS	AVYYCTR	WTGTGAYWQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum02-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum05-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum06-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum07-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum09-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum11-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum12-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum13-HCVTI.A.K.TS...	E.S..R...T.....			
BAP049-hum03-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum04-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum08-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum10-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum14-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum15-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				
BAP049-hum16-HCFTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....				

ΦΙΓ. 9B

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQPPKLLIFW	ASTR	
BAP049-hum08-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum09-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum15-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum16-LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum10-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum11-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum14-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum06-LC	DIVMTQTPLSLPVTPEGPASISCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum07-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIY	WASTR		
BAP049-hum13-LC	DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIY	WASTR		
BAP049-hum12-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQLKPGQSPQLLIY	WASTR		
BAP049-hum02-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum03-LC	DIQMTQSPSSLSASVGRVTTITCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum01-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIY	WASTR		
BAP049-hum04-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIY	WASTR		
BAP049-hum05-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLD	DSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIY	WASTR		

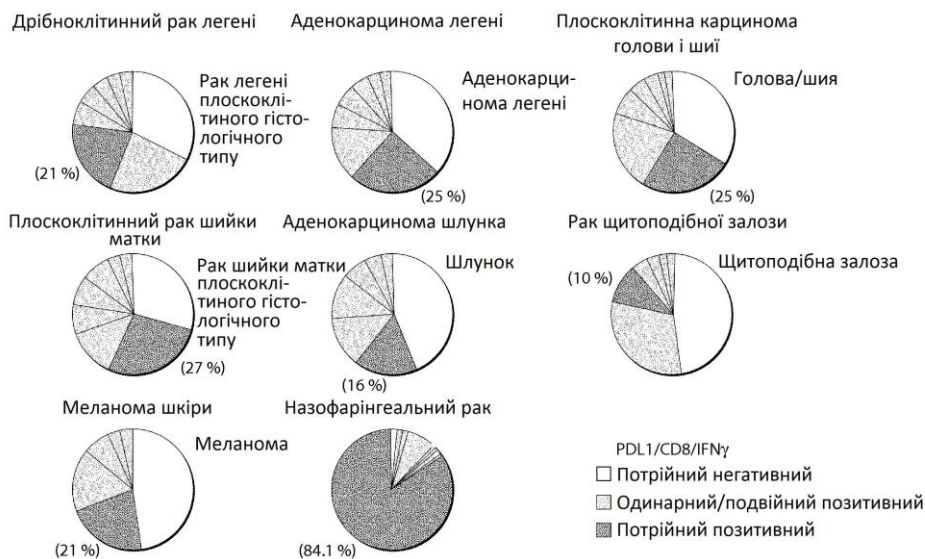
	70	80	90	100	110
BAP049-chi-LC	ESGVDPDRFTGSGSVDFTLT	ISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGT	KVEIK	
BAP049-hum08-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum09-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum15-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum16-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum10-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum11-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum14-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum06-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum07-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum13-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum12-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum02-LC	ESGIIPRFRSGSGYGTDFTLT	INNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum03-LC	ESGIIPRFRSGSGYGTDFTLT	INNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum01-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTEFTLT	ISSLPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum04-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		
BAP049-hum05-LC	ESGVPSRFRSGSGSGTDFTFT	ISSLPEDIAATYYCQNDYSYPYTFGQGT	KVEIK		

ΦΙΓ. 10Α

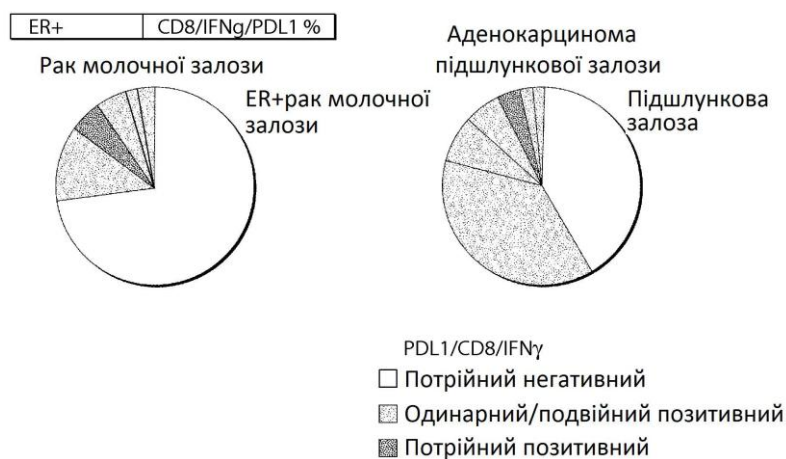
	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-LC					
BAP049-hum08-LC	E..L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum09-LC	E..L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum15-LC	E..L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum16-LC	E..L...DFQS..PK...IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum10-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y....					
BAP049-hum11-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y....					
BAP049-hum14-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y....					
BAP049-hum06-LCT.L..P..P..PASI.....A.R...Y....					
BAP049-hum07-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....KA....Y....					
BAP049-hum13-LC	.V.....L..P..L.QPASI.....KA....Y....					
BAP049-hum12-LC	..Q.....SASV.DR..IT.....L....S.Q...Y....					
BAP049-hum02-LC	..Q.....SASV.DR..IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum03-LC	..Q.....SASV.DR..IT.....A.R...Y....					
BAP049-hum01-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....A.R...Y....					
BAP049-hum04-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....KA....Y....					
BAP049-hum05-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.....KA....Y....					

	70	80	90	100	110
BAP049-chi-LC				
BAP049-hum08-LC	ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum09-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum15-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum16-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum10-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum11-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum14-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum06-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum07-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum13-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum12-LCS..S....G...F...LE...A.T.....Y.....				
BAP049-hum02-LC	..I.P..S...YG.....NNIES..A.Y.F.....Y.....				
BAP049-hum03-LC	..I.P..S...YG.....NNIES..A.Y.F.....Y.....				
BAP049-hum01-LCS..S....G.E.....L.PD.F.T.....Y.....				
BAP049-hum04-LCS..S....G...F...L.P.I.T.....Y.....				
BAP049-hum05-LCS..S....G...F...L.P.I.T.....Y.....				

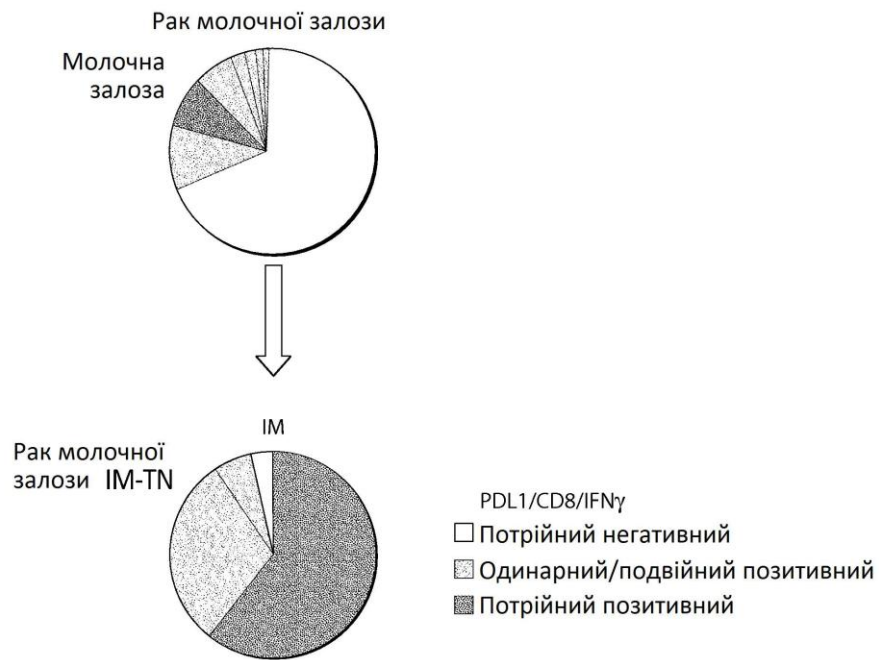
ΦΙΓ. 10B



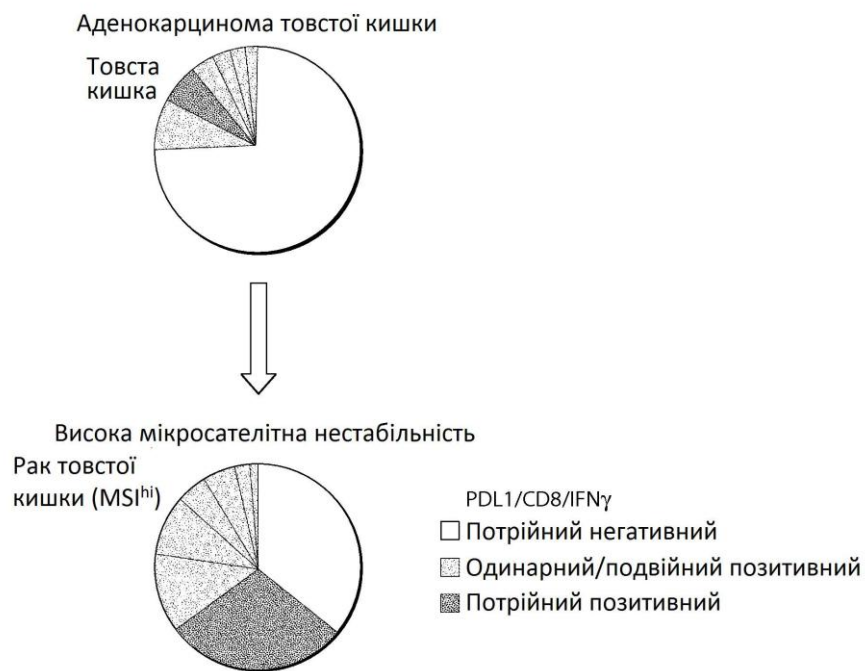
ФІГ. 11



ФІГ. 12

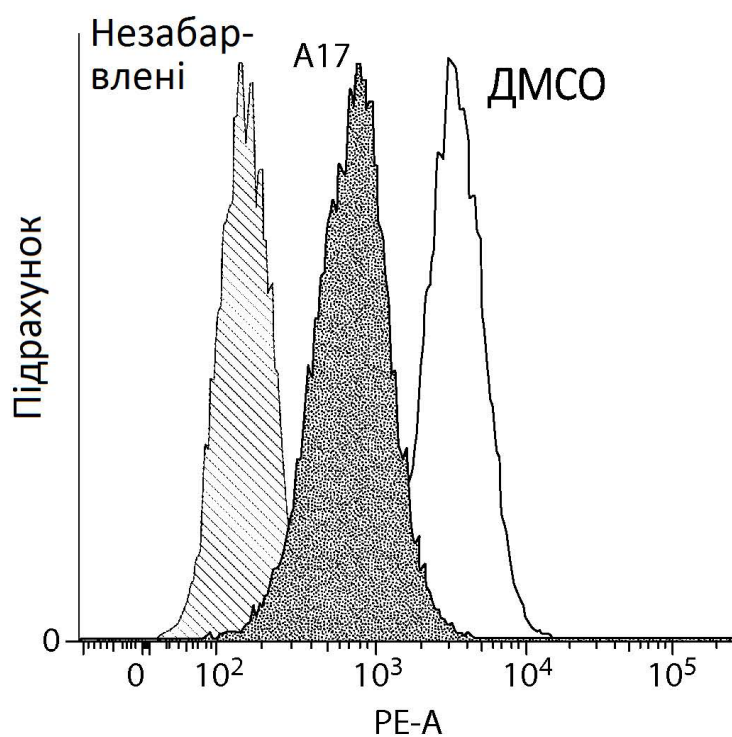


ФІГ. 13



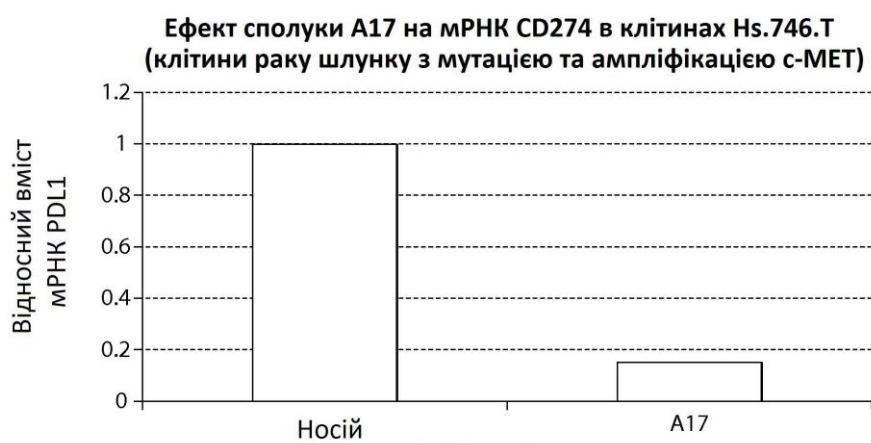
ФІГ. 14

Сполука A17 **пригнічує** експресію PDL1
(сMET^{amp} NSCLC, EBC-1)

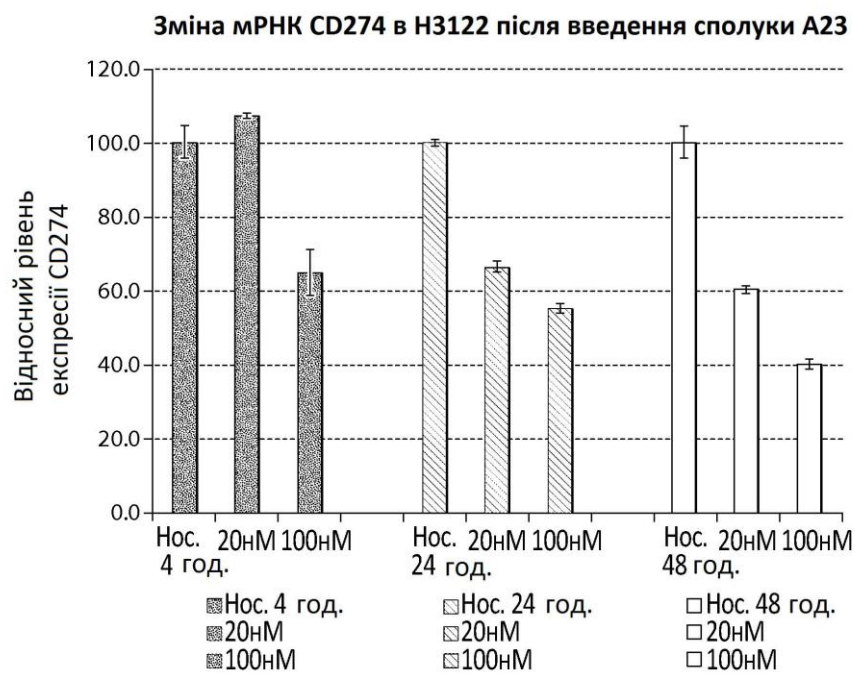


Проточна цитометрія експресії PD-L1

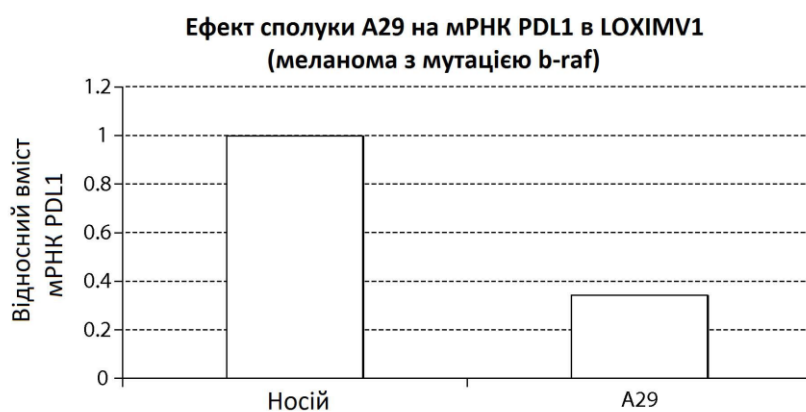
ФІГ. 15



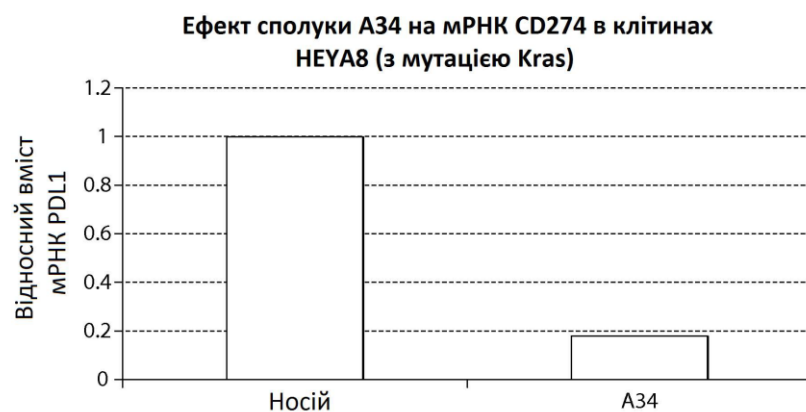
ФІГ. 16



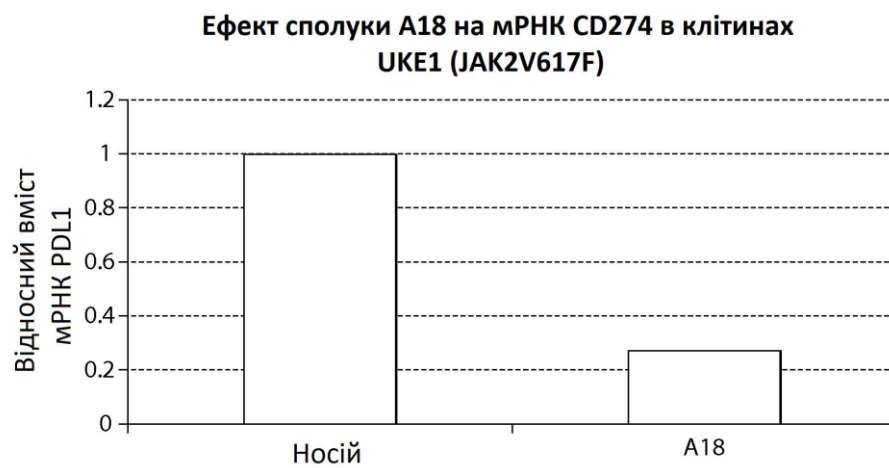
ФІГ. 17



ФІГ. 18



ФІГ. 19



ФІГ. 20