



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2021133819, 01.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.07.2016 US 1612437.2;

02.09.2015 US 1515572.4

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:

2018111508 30.03.2018

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2021 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,

Джермакян Рубен Валерьевич

(71) Заявитель(и):

ИММУТЕП С.А.С. (FR)

(72) Автор(ы):

Трибель, Фредерик (FR),**Бриньон, Кристель (FR)**(54) **АНТИ-LAG-3 АНТИТЕЛА**

(57) Формула изобретения

1. Выделенное агонистическое антитело к гену активации лимфоцитов-3 (LAG-3) или его антигенсвязывающий фрагмент, которое связывается с LAG-3 и ингибирует антиген-индуцированную пролиферацию CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеток и/или антиген-индуцированную активацию CD4⁺ и/или CD8⁺ Т-клеток.

2. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, где антитело получают путем иммунизации мышей IMP321 в отсутствие полного адьюванта Фрейнда (CFA) или неполного адьюванта Фрейнда (IFA).

3. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 1 или 2, где:

(i) выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует антиген-индуцированную пролиферацию CD4⁺ Т-клеток и антиген-индуцированную пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, и/или

(ii) выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент ингибирует антиген-индуцированную пролиферацию CD8⁺ Т-клеток больше, чем антиген-индуцированную пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, и/или

(iii) ингибирование антиген-индуцированной пролиферации CD8⁺ Т-клеток является зависимым от LAG-3 и независимым от IL-2.

4. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое:

ингибирует связывание LAG-3 или химерного белка, состоящего из внеклеточного домена человеческого LAG-3, слитого с человеческим Fc IgG1 (IMP321), с МНС класса

II-положительными клетками;

ингибирует LAG-3-индуцированную активацию антигенпредставляющих клеток (АРС) или IMP321-индуцированную активацию моноцитов; и/или

связывается с эпитопом LAG-3, который перекрывается с участком связывания МНС класса II LAG-3.

5. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит один, два или три участка, определяющих комплементарность (CDR), варибельной области тяжелой цепи (VH) антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и/или один, два или три CDR-участка варибельной области легкой цепи (VL) антитела, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

6. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 5, отличающееся тем, что CDR-участки VH-области антитела выбраны из CDR-участков аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, 2, 3, 21, 22 и 23, и CDR-участки VL-области антитела выбраны из CDR-участков аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, 5, 6, 24, 25 и 26.

7. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 5 или 6, которое содержит VH-область антитела, содержащую CDR1 VH, CDR2 VH и CDR3 VH, при этом CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:1 и 21, и/или CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:2 и 22, и/или CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:3 и 23.

8. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 7, отличающееся тем, что:

CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:1 и 21, и CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:2 и 22;

CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:1 и 21, и CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:3 и 23;

CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:2 и 22, и CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:3 и 23; или

CDR1 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:1 и 21, CDR2 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:2 и 22, и CDR3 VH имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:3 и 23.

9. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 5-8, которое содержит VL-область антитела, содержащую CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL, отличающееся тем, что CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:4 и 24, и/или CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5 и 25, и/или CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:6 и 26.

10. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 9, отличающееся тем, что:

CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:4 и 24, и CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5 и 25;

CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:4 и 24, и CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID

RU 2021133819 A

RU 2021133819 A

NO:6 и 26;

CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5 и 25, и CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:6 и 26; или

CDR1 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:4 и 24, CDR2 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:5 и 25, и CDR3 VL имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO:6 и 26.

11. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 5-10, отличающееся тем, что:

CDR-участки VH-области антитела представляют собой CDR-участки аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, 2 и 3, CDR-участки VL-области антитела представляют собой CDR-участки аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, 5 и 6; или

CDR-участки VH-области антитела представляют собой CDR-участки аминокислотной последовательности SEQ ID NO:21, 22 и 23, и CDR-участки VL-области антитела представляют собой CDR-участки аминокислотной последовательности SEQ ID NO:24, 25 и 26.

12. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из предшествующих пунктов, которое содержит:

VH-область антитела с CDR-участками, содержащими аминокислотные последовательности SEQ ID NO:1, 2 и 3, и/или VL-область антитела с CDR-участками, содержащими аминокислотные последовательности SEQ ID NO:4, 5 и 6; или

VH-область антитела с CDR-участками, содержащими аминокислотные последовательности SEQ ID NO:21, 22 и 23, и/или VL-область антитела с CDR-участками, содержащими аминокислотные последовательности SEQ ID NO:24, 25 и 26.

13. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую: (а) CDR1-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 1, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 1; (б) CDR2-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 2, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 2; и (с) CDR3-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 3, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 3; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую: (а) CDR1-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 4, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 4; (б) CDR2-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 5, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 5; и (с) CDR3-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 6, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 6.

14. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую: (а) CDR1-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 21, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 21; (б) CDR2-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 22, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 22; и (с) CDR3-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 23.

RU 2021133819 A

RU 2021133819 A

с SEQ ID NO: 22; и (с) CDR3-участок VH, содержащий SEQ ID NO: 23, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 23; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую: (а) CDR1-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 24, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 24; (b) CDR2-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 25, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 25; и (с) CDR3-участок VL, содержащий SEQ ID NO: 26, или аминокислотную последовательность, имеющую одну, две, три, четыре или пять аминокислотных замен, делеций или добавлений по сравнению с SEQ ID NO: 26.

15. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит VH-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:7 и/или VL-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 или аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8.

16. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 15, которое содержит:

VH-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и VL-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 8;

VH-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7, и VL-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8;

VH-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO:8; или

VH-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7, и VL-область антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

17. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое представляет собой гуманизованное моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

18. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит гуманизованную каркасную область легкой цепи.

19. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 18, отличающееся тем, что гуманизованная каркасная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с любыми из аминокислотных замен, показанных для VL₁, VL₂, VL₃ или VL₄ в таблице 27.

20. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 18 или 19, отличающееся тем, что гуманизованная каркасная область легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 68-83.

21. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 20, которое содержит:

каркасную область 1 VL (FR1 VL) последовательности SEQ ID NO: 68; FR2 VL последовательности SEQ ID NO: 69; FR3 VL последовательности SEQ ID NO: 70; и FR4 VL последовательности SEQ ID NO: 71;

каркасную область 1 VL (FR1 VL) последовательности SEQ ID NO: 72; FR2 VL последовательности SEQ ID NO: 73; FR3 VL последовательности SEQ ID NO: 74; и FR4 VL последовательности SEQ ID NO: 75;

каркасную область 1 VL (FR1 VL) последовательности SEQ ID NO: 76; FR2 VL последовательности SEQ ID NO: 77; FR3 VL последовательности SEQ ID NO: 78; и FR4 VL последовательности SEQ ID NO: 79; или

каркасную область 1 VL (FR1 VL) последовательности SEQ ID NO: 80; FR2 VL последовательности SEQ ID NO: 81; FR3 VL последовательности SEQ ID NO: 82; и FR4 VL последовательности SEQ ID NO: 83.

22. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 18-21, которое содержит VL-область антитела, содержащую:

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4 и 24; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5 и 25; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; CDR3 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 6 и 26; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; CDR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 68; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; CDR3 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71;

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4 и 24; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5 и 25; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; CDR3 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 6 и 26; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75;

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 72; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73; CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 74; CDR3 VL, имеющий аминокислотную

RU 2021133819 A

RU 2021133819 A

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83.

23. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое содержит гуманизованную каркасную область тяжелой цепи.

24. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 23, отличающееся тем, что гуманизованная каркасная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с любыми из аминокислотных замен, показанных для VH₁, VH₂, VH₃ или VH₄ в таблице 26.

25. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 23 или 24, отличающееся тем, что гуманизованная каркасная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 52-67.

26. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 25, которое содержит:

каркасную область 1 VH (FR1 VH) последовательности SEQ ID NO: 52; FR2 VH последовательности SEQ ID NO: 53; FR3 VH последовательности SEQ ID NO: 54; и FR4 VH последовательности SEQ ID NO: 55;

каркасную область 1 VH (FR1VH) последовательности SEQ ID NO: 56; FR2 VH последовательности SEQ ID NO: 57; FR3 VH последовательности SEQ ID NO: 58; и FR4 VH последовательности SEQ ID NO: 59;

каркасную область 1 VH (FR1 VH) последовательности SEQ ID NO: 60; FR2 VH последовательности SEQ ID NO: 61; FR3 VH последовательности SEQ ID NO: 62; и FR4 VH последовательности SEQ ID NO: 63; или

каркасную область 1 VH (FR1 VH) последовательности SEQ ID NO: 64; FR2 VH последовательности SEQ ID NO: 65; FR3 VH последовательности SEQ ID NO: 66; и FR4 VH последовательности SEQ ID NO: 67.

27. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 23-26, которое содержит VH-область антитела, содержащую:

FR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; CDR1 VH имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 21; а FR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 VH, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2 и 22; FR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; CDR3 VH, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3 и 23; и FR4 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55;

FR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; CDR1 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; FR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; FR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; CDR3 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3; и FR4 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55;

FR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; CDR1 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; FR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; CDR2 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; FR3 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; CDR3 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; и FR4 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55;

FR1 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; CDR1 VH, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 21; FR2

A
6
1
8
3
8
1
9
2
0
2
1
1
3
3
8
1
9
A
R
U

R
U
2
0
2
1
1
3
3
8
1
9
A

последовательность SEQ ID NO: 66; CDR3 VH, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23; и FR4 VH, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67; и VL-область антитела, содержащую: FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; CDR3 VL, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79.

30. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предыдущему пункту, которое содержит:

VL-область антитела, содержащую: FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; CDR1 VL, имеющий аминокислотную последовательность выбранную из SEQ ID NO: 4 и 24; FR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; CDR2 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5 и 25; FR3 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; CDR3 VL, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 6 и 26; и FR4 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и VH-область антитела, содержащую:

VH CDR1, VH CDR2 и VH CDR3, где VH CDR1 имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 21, VH CDR2 имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2 и 22, и VH CDR3 имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3 и 23; и

каркасную область гуманизированной тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 52-67.

31. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предыдущему пункту, которое содержит:

VL-область антитела, содержащую:

FR1 VL, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 76; VL CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 4 и 24; VL FR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77; VL CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 5 и 25; VL FR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 78; VL CDR3, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 6 и 26; и VL FR4, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79; и

VH-область антитела, содержащую:

VH FR1, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 52; VH CDR1, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1 и 21; VH FR2, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; VH CDR2, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2 и 22; VH FR3, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54; VH CDR3, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 3 и 23; и VH FR4, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55; или

модифицированную версию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которая содержит одну или несколько аминокислотных замен, которые приводят к устранению одного или нескольких сайтов гликозилирования каркаса вариабельной области для устранения гликозилирования в одном или каждом сайте гликозилирования каркаса.

32. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое представляет собой молекулу химерного антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.
33. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 32, которое содержит аминокислотную последовательность вариабельной области антитела по любому из пп. 1-31 и аминокислотную последовательность человеческой константной области.
34. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое лишено комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC) и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC).
35. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое связывается с человеческим белком LAG-3 (или человеческим белком LAG-3Ig) с константой диссоциации (K_D), составляющей не более 100 пМ, не более 90 пМ, не более 80 пМ, не более 70 пМ, не более 60 пМ, не более 50 пМ, не более 40 пМ, не более 30 пМ или не более 25 пМ, например, как определено с помощью анализа Viacore.
36. Выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту, которое не связывается с последовательностью внешней петли, состоящей из 30 аминокислот (SEQ ID NO: 40), первого N-концевого домена D1 человеческого белка LAG-3.
37. Нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому предшествующему пункту или нуклеотидную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 9, 10, 19 или 20, или нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична нуклеотидной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 9, 10, 19 или 20.
38. Рекомбинантный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 37.
39. Рекомбинантная клетка, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 37 или рекомбинантный вектор по п. 38.
40. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп. 1-36 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.
41. Применение выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-36 или фармацевтической композиции по п. 40 в лечении опосредованного Т-клетками иммунного нарушения, выбранного из воспалительного заболевания и аутоиммунного нарушения.
42. Применение выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-36 или фармацевтической композиции по п. 40 в изготовлении лекарственного средства для лечения, опосредованного Т-клетками иммунного нарушения, выбранного из воспалительного заболевания и аутоиммунного нарушения.
43. Способ лечения опосредованного Т-клетками иммунного нарушения, выбранного из воспалительного заболевания и аутоиммунного нарушения, который включает введение эффективного количества выделенного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп. 1-36 или фармацевтической композиции по п. 40 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.
44. Применение по п. 41 или 42, отличающееся тем, что опосредованное Т-клетками иммунное нарушение выбрано из группы, состоящей из инфекций, эндотоксического шока, связанного с инфекцией, сепсиса, артрита, ревматоидного артрита, астмы, COPD, воспалительного заболевания органов малого таза, болезни Альцгеймера,

воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, болезни Пейрони, глютенной болезни, заболевания желчного пузыря, пилонидальной болезни, перитонита, псориаза, васкулита, послеоперационных спаек, инсульта, диабета типа I, болезни Лайма, артрита, менингоэнцефалита, аутоиммунного увеита, иммуноопосредованных воспалительных нарушений центральной и периферической нервной системы, такой как множественный склероз, красная волчанка и синдром Гийена-Барре, атопического дерматита, аутоиммунного гепатита, фиброзирующего альвеолита, заболевания Грейвса, IgA-нефропатии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Менъера, пузырьчатки, первичного билиарного цирроза, саркоидоза, склеродермии, синдром Вегенера, других аутоиммунных нарушений, панкреатита, травмы, реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата, заболевания сердца, включая ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда, а также атеросклероз, внутрисосудистого свертывания, резорбции кости, остеопороза, остеоартрита, периодонтита и гипохлоргидрии или бесплодия, связанного с отсутствием фетально-материнской толерантности.

45. Применение по п. 44, где инфекция представляет собой вирусную, бактериальную, грибковую или паразитарную инфекцию, или где красная волчанка представляет собой системную красную волчанку, или где травма представляет собой хирургическое вмешательство.

46. Способ по п.43, отличающийся тем, что опосредованное Т-клетками иммунное нарушение выбрано из группы, состоящей из инфекций, эндотоксического шока, связанного с инфекцией, сепсиса, артрита, ревматоидного артрита, астмы, COPD, воспалительного заболевания органов малого таза, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, болезни Пейрони, глютенной болезни, заболевания желчного пузыря, пилонидальной болезни, перитонита, псориаза, васкулита, послеоперационных спаек, инсульта, диабета типа I, болезни Лайма, артрита, менингоэнцефалита, аутоиммунного увеита, иммуноопосредованных воспалительных нарушений центральной и периферической нервной системы, такой как множественный склероз, красная волчанка и синдром Гийена-Барре, атопического дерматита, аутоиммунного гепатита, фиброзирующего альвеолита, заболевания Грейвса, IgA-нефропатии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Менъера, пузырьчатки, первичного билиарного цирроза, саркоидоза, склеродермии, синдром Вегенера, других аутоиммунных нарушений, панкреатита, травмы, реакции «трансплантат против хозяина», отторжения трансплантата, заболевания сердца, включая ишемические заболевания, такие как инфаркт миокарда, а также атеросклероз, внутрисосудистого свертывания, резорбции кости, остеопороза, остеоартрита, периодонтита и гипохлоргидрии или бесплодия, связанного с отсутствием фетально-материнской толерантности.

47. Способ по п. 46, где инфекция представляет собой вирусную, бактериальную, грибковую или паразитарную инфекцию, или где красная волчанка представляет собой системную красную волчанку, или где травма представляет собой хирургическое вмешательство.