



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128472** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00
G01N 33/574 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 00398**
(22) Дата подання заявки: **23.08.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **25.07.2024**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/550,173, 62/579,774, 62/607,810, 62/656,789**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **25.08.2017, 31.10.2017, 19.12.2017, 12.04.2018**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.09.2020, Бюл.№ 17**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **24.07.2024, Бюл.№ 30**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2018/047805, 23.08.2018**

(72) Винахідник(и):
Каплан Чарльз (US), Хаусер Деррік (US), Боррес Луїс (US), Браттіч Глорія (US), Белловін Девід (US), Кемп Феліція (US), Годдусі Маджід (US), Нілсон Нелс П. (US), Міллер Кеті (US), Шмідт Майке (US)
(73) Володілець (володільці):
ФАЙВ ПРАЙМ ТЕРАПЕУТИКС ІНК., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320, United States of America (US)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
JEON H. et al. Structure and Cancer Immunotherapy of the B7 Family Member B7x / Hyungjun Jeon, Vladimir Vigdorovich, Steven C. Almo and Xingxing Zang // Cell reports. - 2014. - Vol. 9, P. 1089 - 1098
PODOJIL J. R. et al. Potential targeting of B7-H4 for the treatment of cancer / Joseph R. Podojil and Stephen D. Miller // Immunological Reviews 2017. - Vol. 276. - P. 40 - 51
ZHANG N. et al. Preparation and characterization of monoclonal antibody against human B7-H4 molecule / Ning Zhang, Peng Fang and Zong-Jiang Gu // Monoclonal antibodies in immunodiagnosis and immunotherapy. -2014. - Vol. 33. - no. 4. - P. 270 - 274
CHEN C. et al. Induced expression of B7-H4 on the surface of lung cancer cell by the tumor-associated macrophages: A potential mechanism of immune escape / Cheng Chen, Qiu-Xia Qu, Yu Shen, Chuan-Yong Mu, Yi-Bei Zhu, Xue-Guang Zhang and Jian-An Huang // Cancer Letters. - 2012. - Vol. 317. - P. 99 - 105

UA 128472 C2

(54) B7-H4 АНТИТІЛА І МЕТОДИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується антитіла та їх антигензв'язуючих фрагментів, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини (і, необов'язково, B7-H4 мавпи-яванського макака (*Сynomolgus*), миші та/або щура), і композиції, які містять такі антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти. У конкретному аспекті зазначені антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, посилюють проліферацію Т-клітин, збільшують продукцію інтерферону-гамма та/або деплетують клітини, які експресують B7-H4 за допомогою активності АЗКЦ. Цей винахід також забезпечує способи лікування розладів, таких як рак, шляхом введення антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини.

Перехресні посилання на пов'язані заявки

Ця заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою США № 62/550173, поданою 25 серпня 2017 року, попередньою заявкою США № 62/579774, поданою 31 жовтня 2017 року, попередньою заявкою США № 62/607810, поданою 19 грудня 2017 року, і попередньою заявкою США № 62/656789, поданою 12 квітня 2018 року, кожну з яких включено в цей документ в якості посилання.

Посилання на перелік послідовностей, які надано в електронному вигляді через efs-web

Зміст наданого в електронному вигляді переліку послідовностей (Ім'я: 3986.0090004_SL_ST25.txt; Розмір: 331 354 байта; Дата створення: 3 серпня 2018 року) повністю включено в цей документ за допомогою посилання.

Рівень техніки

Галузь техніки

Цей винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, композиціями які містять такі антитіла, і до способів отримання і застосування антитіл, які специфічно зв'язуються з B7-H4.

Опис пов'язаного рівня техніки

B7-H4 (також відомий як B7х, B7-S1 і VTCN1) являє собою імунну регуляторну молекулу, яка розділяє гомологію з іншими членами родини B7, включаючи PD-L1. Це трансмембранний білок типу I, що складається з ектодоменів IgV і IgC. Хоча експресія B7-H4 в здорових тканинах відносно обмежена на рівні білка, B7-H4 експресується в декількох солідних пухлинах, таких як гінекологічні карциноми молочної залози, яєчника і ендометрія. Експресія B7-H4 в пухлинах має тенденцію корелювати з поганим прогнозом. Рецептор B7-H4 невідомий, але вважається, що він експресується на Т-клітинах. Вважається, що B7-H4 безпосередньо інгібує активність Т-клітин.

З огляду на експресію і функцію B7-H4, в цьому документі представлено антитіла, які специфічно зв'язуються з B7-H4, і використання цих антитіл для модуляції активності B7-H4, в тому числі, наприклад, при лікуванні раку.

Короткий опис суті винаходу

В цьому документі представлено виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2, CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL), які обрано з групи, яка складається з: SEQ ID NO: 5-10 відповідно; SEQ ID NO: 15-20 відповідно; SEQ ID NO: 25-30 відповідно; SEQ ID NO: 35-40 відповідно; SEQ ID NO: 458-463 відповідно; SEQ ID NO: 45-50 відповідно; SEQ ID NO: 55-60 відповідно; SEQ ID NO: 65-70 відповідно; SEQ ID NO: 75-80 відповідно; SEQ ID NO: 85-90 відповідно; SEQ ID NO: 95-100 відповідно; SEQ ID NO: 105-110 відповідно; SEQ ID NO: 115-120 відповідно; SEQ ID NO: 125-130 відповідно; SEQ ID NO: 135-140 відповідно; SEQ ID NO: 145-150 відповідно; SEQ ID NO: 155-160 відповідно; SEQ ID NO: 165-170 відповідно; SEQ ID NO: 175-180 відповідно; SEQ ID NO: 185-190 відповідно; і SEQ ID NO: 195-200 відповідно.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять VH, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 464, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 або 201.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять VL, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192 або 202.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 464, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 або 201.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192 або 202.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотні послідовності: SEQ ID NO: 11 і 12 відповідно; SEQ ID NO: 21 і 22 відповідно; SEQ ID NO: 31 і 32 відповідно; SEQ ID NO: 41 і 42 відповідно; SEQ ID NO: 464 і 42 відповідно; SEQ ID NO: 51 і 52 відповідно; SEQ ID NO: 61 і 62 відповідно; SEQ ID NO: 71 і 72 відповідно; SEQ ID NO: 81 і 82 відповідно; SEQ ID NO: 91 і 92

відповідно; SEQ ID NO: 101 і 102 відповідно; SEQ ID NO: 111 і 112 відповідно; SEQ ID NO: 121 і 122 відповідно; SEQ ID NO: 131 і 132 відповідно; SEQ ID NO: 141 і 142 відповідно; SEQ ID NO: 151 і 152 відповідно; SEQ ID NO: 161 і 162 відповідно; SEQ ID NO: 171 і 172 відповідно; SEQ ID NO: 181 і 182 відповідно; SEQ ID NO: 191 і 192 відповідно; або SEQ ID NO: 201 і 202 відповідно.

5 В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент додатково містять константну ділянку важкого ланцюга. В одному варіанті здійснення цього винаходу, константну ділянку важкого ланцюга обрано з групи, яка складається з константних ділянок важкого ланцюга імуноглобулінів IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ і IgA₂.

10 В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент додатково містять константну ділянку легкого ланцюга. В одному варіанті здійснення цього винаходу, константну ділянку легкого ланцюга обрано з групи, яка складається з константних ділянок легкого ланцюга імуноглобулінів людини IgGk і IgGλ.

15 В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або антигензв'язуючий фрагмент додатково містять константну ділянку важкого ланцюга і константну ділянку легкого ланцюга, при цьому константна ділянка важкого ланцюга являє собою константну ділянку важкого ланцюга IgG₁ людини, і при цьому константна ділянка легкого ланцюга являє собою константну ділянку легкого ланцюга IgGk людини.

20 В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 13, 23, 33, 43, 469, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 або 203.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194 або 204.

25 В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять важкий ланцюг і легкий ланцюг, що містять амінокислотні послідовності: SEQ ID NO: 13 і 14 відповідно; SEQ ID NO: 23 і 24 відповідно; SEQ ID NO: 33 і 34 відповідно; SEQ ID NO: 43 і 44 відповідно; SEQ ID NO: 469 і 44 відповідно; SEQ ID NO: 53 і 54 відповідно; SEQ ID NO: 63 і 64 відповідно; SEQ ID NO: 73 і 74 відповідно; SEQ ID NO: 83 і 84 відповідно; SEQ ID NO: 93 і 94 відповідно; SEQ ID NO: 103 і 104 відповідно; SEQ ID NO: 113 і 114 відповідно; SEQ ID NO: 123 і 124 відповідно; SEQ ID NO: 133 і 134 відповідно; SEQ ID NO: 143 і 144 відповідно; SEQ ID NO: 153 і 154 відповідно; SEQ ID NO: 163 і 164 відповідно; SEQ ID NO: 173 і 174 відповідно; SEQ ID NO: 183 і 184 відповідно; SEQ ID NO: 193 і 194 відповідно; або SEQ ID NO: 203 і 204 відповідно.

35 В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL антитіла, обраного з групи, що складається з 15461, 20500, 20501, 20502, 20502.1, 22208, 15462, 22213, 15465, 20506, 15483, 20513, 22216, 15489, 20516, 15472, 15503, 15495, 15478, 15441, і 20496. В одному варіанті здійснення винаходу, CDR являє собою CDR, які визначено по Кабат, CDR, які визначено по Хотіа, або CDR, які визначено по AbM.

40 В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 458-463 відповідно. В одному варіанті здійснення цього винаходу, (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 469, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

50 В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 35-40 відповідно. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 41, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 43, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 65-70 відповідно. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 71, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 72, або (ii) при цьому антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 73, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 74.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з тим же епітопом B7-H4 людини, що й антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент за будь-яким з пп. 1-20. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з тим же епітопом B7-H4 людини, який визначено за допомогою SPR.

В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являють собою антитіло людини або його антигензв'язуючий фрагмент. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являють собою мишаче, гуманізоване або химерне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент.

В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент індують проліферацію Т-клітин. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію Т-клітин щонайменше на 21 % в порівнянні з обробкою контрольним антитілом. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію Т-клітин на близько на 5 % до на близько 35 % в порівнянні з обробкою контрольним антитілом. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент індують проліферацію CD4⁺ Т-клітин. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію CD4⁺ Т-клітин щонайменше на 9 % в порівнянні з обробкою контрольним антитілом. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію CD4⁺ Т-клітин на близько 5 % до близько 15 % у порівнянні з обробкою контрольним антитілом. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент індують проліферацію CD8⁺ Т-клітин. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію CD8⁺ Т-клітин щонайменше на 11 % в порівнянні з обробкою контрольним антитілом. В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент посилюють проліферацію CD8⁺ Т-клітин на близько 5 % до близько 15 % у порівнянні з обробкою контрольним антитілом.

В одному варіанті здійснення винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент індують продукцію інтерферону-гама (ІФН γ). В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент здатні збільшувати продукцію ІФН γ щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази, щонайменше в 4 рази і щонайменше в 5 разів, щонайменше в 6 разів, щонайменше в 7 разів, щонайменше в 8 разів, від близько 2 до близько 10 раз або від близько 3 до близько 10 разів.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент здатні індукувати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) в B7-H4-експресуючій клітині. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент індують специфічний лізис щонайменше на 20 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, від близько 20 % до близько 50 % або від близько 30 % до близько 50 % B7-H4-експресуючих клітин.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент інгібують зростання пухлини в моделі мишачої СТ26 колоректальний карциноми, моделі 4T1 карциноми молочної залози миші або моделі лінії клітин меланоми B16-моB7-H4/H3. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент знижують ріст пухлини щонайменше на 25 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 45 % або щонайменше на 50 % в порівнянні з обробкою контрольним антитілом.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, індукція проліферації Т-клітин, індукція проліферації CD4⁺ Т-клітин, індукція проліферації CD8⁺ Т-клітин, індукція продукції ІФН γ , активність АЗКЦ та/або інгібування росту пухлини залежать від дози.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий

фрагмент зв'язуються з B7-H4 мавпи-яванця (*Сynomolgus*). В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 щура. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 миші. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 людини, B7-H4 мавпи-яванця, B7-H4 щура і B7-H4 миші.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з доменом IgV B7-H4 людини.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент є афукозилізованим.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являють собою повнорозмірне антитіло. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являють собою антигензв'язуючий фрагмент. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антигензв'язуючий фрагмент містить Fab, Fab', F(ab')₂, одноланцюговий Fv (scFv), дисульфідно-пов'язаний Fv, домен V-NAR, IgNar, внутрішньоклітинний, IgGΔCH2, мінітіло, F(ab')₃, тетратіло, триатіло, диатіло, однодоменне антитіло, DVD-Ig, Fcab, mAt², (scFv)₂ або scFv-Fc.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент додатково містять мітку, яка детектується.

В даному документі також представлено виділений полінуклеотид, що містить молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга або важкий ланцюг антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, наданого в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти кодує VH SEQ ID NO: 11, 21, 31, 41, 464, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191 або 201 або важкий ланцюг SEQ ID NO: 13, 23, 33, 43, 469, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143, 153, 163, 173, 183, 193 або 203. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти містить послідовність з SEQ ID NO: 213, 223, 233, 243, 470, 253, 263, 273, 283, 293, 303, 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 383, 393 або 403. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти містить (i) послідовність з SEQ ID NO: 213, 223, 233, 243, 470, 253, 263, 273, 283, 293, 303, 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 383, 393 або 403 та (ii) послідовність з SEQ ID NO: 408.

В даному документі також представлено виділений полінуклеотид, що містить молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга або легкий ланцюг антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, наданого в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти кодує VL SEQ ID NO: 12, 22, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 132, 142, 152, 162, 172, 182, 192 або 202 або легкий ланцюг SEQ ID NO: 14, 24, 34, 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 134, 144, 154, 164, 174, 184, 194 або 204. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти містить послідовність з SEQ ID NO: 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 384, 394 або 404. В одному варіанті здійснення цього винаходу, молекула нуклеїнової кислоти містить (i) послідовність з SEQ ID NO: 214, 224, 234, 244, 254, 264, 274, 284, 294, 304, 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 384, 394 або 404 та (ii) послідовність з SEQ ID NO: 406.

В цьому документі також пропонується виділений полінуклеотид, що містить молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга або важкий ланцюг антитіла або антигензв'язуючого фрагмента, надані в цьому документі, і варіабельну ділянку легкого ланцюга або легкий ланцюг антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента.

В цьому документі також представлено виділений вектор, що містить полінуклеотид, наданий в цьому документі.

В цьому документі також представлено клітину-господар, що містить полінуклеотид, представлений в даному документі, вектор, наданий в цьому документі, перший вектор, що містить один полінуклеотид, наданий в цьому документі (наприклад, полінуклеотид, що містить нуклеїнову кислоту, що кодує варіабельний важкий ланцюг або важкий ланцюг), і другий вектор, що містить інший полінуклеотид, наданий в цьому документі (наприклад, полінуклеотид, що містить нуклеїнову кислоту, що кодує варіабельний легкий ланцюг або легкий ланцюг). В одному варіанті здійснення цього винаходу, клітина-господар являє собою клітину, обрану з групи, що складається з *E.coli*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptomyces*, дріжджів, CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, BW, LM, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, клітини BMT10, клітини рослини, клітини комахи і клітини людини в культурі тканини. В одному варіанті здійснення цього винаходу, клітина-господар являє собою клітину CHO. В

цьому варіанті здійснення цього винаходу, клітина-господар (наприклад, клітина-господар ссавця, така як клітина CHO) не має функціонального гена альфа-1,6-фукозилтрансферази (FUT8).

В цьому документі також запропоновано спосіб (наприклад, спосіб *in vitro*) отримання антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, які зв'язуються з B7-H4 людини, що включає культивування клітини-господаря, наданої в цьому документі, так що молекула нуклеїнової кислоти експресується, і продукується антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і кодуються полінуклеотидом, наданим в цьому документі.

В цьому документі також представлено фармацевтичну композицію, що містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, надані в цьому документі, полінуклеотид, наданий в цьому документі, вектор, наданий в цьому документі, або клітину-господар, надану в цьому документі; і фармацевтично прийнятний наповнювач.

В цьому документі також пропонується фармацевтична композиція, що містить (i) антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, надані в цьому документі, і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, при щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими.

В цьому документі також представлено фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, надані в цьому документі, і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 95 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 458-463 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 469, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 458-463 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний носій, при цьому щонайменше 95 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення цього винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло, яке містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 469, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 35-40 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 41, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить

важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 43, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 35-40 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, в якій щонайменше 95 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів знаходяться в композиції в афукозилізованому стані. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 41, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 43, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 65-70 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозилізованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 71, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 72, або (ii) причому антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 73, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 74.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 65-70 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, в якій щонайменше 95 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів знаходяться в композиції в афукозилізованому стані. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 71, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 72, або (ii) причому антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 73, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 74.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, фукозилування не виявлено в композиції.

В цьому документі також запропоновано спосіб індукції проліферації Т-клітин, що включає приведення в контакт Т-клітини з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який представлено в цьому документі, клітиною-господарем, яку надано в цьому документі, або фармацевтичної композицією, яку представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, проліферація Т-клітин знижується, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 % або щонайменше на 80 % (наприклад, в порівнянні з обробкою контрольним антитілом).

В цьому документі також запропоновано спосіб індукції проліферації CD4+ Т-клітин, що включає приведення в контакт CD4+ Т-клітини з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який надано в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичної композицією, яку представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, проліферація CD4+ Т-клітин знижується, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 % або щонайменше на 80 % (наприклад, в порівнянні з обробкою контрольним антитілом).

В цьому документі також запропоновано спосіб індукції проліферації CD8+ Т-клітин, що включає приведення в контакт CD8+ Т-клітини з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому

документі, вектором, який надано в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичної композицією, яку представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, проліферація CD8+ Т-клітин знижується, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 % або щонайменше на 80 % (наприклад, в порівнянні з обробкою контрольним антитілом).

В цьому документі також запропоновано спосіб індукції утворення гама-інтерферону, що включає приведення в контакт Т-клітини з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який представлено в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичною композицією, яку представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, продукція гама-інтерферону збільшується, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 % або щонайменше на 80 % (наприклад, в порівнянні з обробкою контрольним антитілом).

В цьому документі також запропоновано спосіб знищення клітини, що експресує В7-Н4, що включає приведення в контакт клітини з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який представлено в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичною композицією, яку представлено в цьому документі.

В цьому документі також представлено спосіб деплетування В7-Н4-експресуючих клітин з популяції клітин, що включає приведення в контакт популяції клітин з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який представлено в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичною композицією, яку представлено в цьому документі.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, знищення або деплетування відбувається завдяки АЗКЦ.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, приведення в контакт відбувається *in vitro*. В одному варіанті здійснення цього винаходу, приведення в контакт відбувається у суб'єкта.

В цьому документі також запропоновано спосіб лікування раку у суб'єкта, що включає введення суб'єкту ефективної кількості антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, які представлено в цьому документі, полінуклеотидом, який представлено в цьому документі, вектором, який представлено в цьому документі, клітиною-господарем, яку представлено в цьому документі, або фармацевтичною композицією, яку представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак обрано з групи, що складається з раку молочної залози, такого як потрійний негативний рак молочної залози або інвазивний рак протоків, рак ендометрія, рак яєчників, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози, рак нирки і рак сечового міхура. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак молочної залози являє собою потрійний негативний рак молочної залози, або при цьому недрібноклітинний рак легенів являє собою плоскоклітинний рак. В одному варіанті здійснення цього винаходу, недрібноклітинний рак легенів являє собою аденокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак обрано з групи, що складається з раку голови і шиї, дрібноклітинного раку легенів, раку шлунка і меланоми. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак яєчника являє собою серозну аденокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак молочної залози являє собою аденокарциному протоків.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак являє собою той, що не відповідає вимогам інгібітора PD-1, та/або не відповідає вимогам інгібітора PD-L1. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак експресує низький рівень PD-L1.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, суб'єкт є людиною.

Також в цьому документі представлено спосіб виявлення В7-Н4 в зразку, що включає приведення в контакт зазначеного зразка з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які було представлено в цьому документі. В одному варіанті здійснення цього винаходу, зразок отримують з раку суб'єкта-людини.

В цьому документі також представлено набір, що містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, надані в цьому документі, полінуклеотид, наданий в цьому документі, вектор, наданий в цьому документі, клітину-господар, надану в цьому документі, або фармацевтичну композицію, надану в цьому документі, і а) реагент для детекції, б) антиген В7-Н4, с) повідомлення, яке відображає схвалення використання або продажу для введення людині, або д) їх комбінацію.

В цьому документі також пропонується виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент інгібують активність блокади Т-клітинної контрольної точки B7-H4. В одному варіанті здійснення цього винаходу, активність блокади Т-клітинної контрольної точки вимірюють по збільшенню продукції ІЛ-2 в порівнянні з контрольними клітинами.

В цьому документі також пропонується фармацевтична композиція, що містить (i) антитіла або антигензв'язуючі фрагменти і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому антитіла або антигензв'язуючі фрагменти інгібують активність блокади Т-клітинної контрольної точки B7-H4. В варіанті здійснення цього винаходу, активність блокади Т-клітинної контрольної точки вимірюють по збільшенню продукції ІЛ-2 в порівнянні з контрольними клітинами.

Короткий опис графічних матеріалів

На Фіг. 1A продемонстровано експресію B7-H4 в різних пухлинних тканинах. (Див. Приклад 1.)

На Фіг. 1B продемонстровано поширеність B7-H4 при різних типах пухлин за даними ІГХ. (Див. Приклад 1.)

На Фіг. 2A продемонстровано зв'язування антитіл B7-H4 з клітинами HEK293T, які експресують B7-H4 людини, мавпи-яванця або миші. (Див. Приклад 6.)

На Фіг. 2B продемонстровано зв'язування антитіл B7-H4 з клітинами SK-BR-3 і з клітинами HEK293T, які експресують B7-H4 миші, мавпи-яванця або щура. (Див. Приклад 6.)

На Фіг. 3A продемонстровано вплив антитіл B7-H4 на проліферацію CD4⁺, CD8⁺ або загальної кількості Т-клітин. (Див. Приклад 7.)

На Фіг. 3B продемонстровано вплив антитіл B7-H4 на продукцію інтерферону-гама (IFN γ). (Див. Приклад 7.)

На Фіг. 3C продемонстровано вплив антитіл B7-H4 на проліферацію CD4⁺, CD8⁺ або загальну кількість Т-клітин і на продукцію інтерферону-гама (IFN γ). (Див. Приклад 7.)

На Фіг. 3D продемонстровано вплив різних концентрацій антитіл B7-H4 на продукцію інтерферону-гама (IFN γ). (Див. Приклад 7.)

На Фіг. 4A-4D продемонстровано зв'язування фукозильованих і афукозильованих антитіл з B7-H4 на клітинах SK-BR-3 (Фіг. 4A) і з клітинами HEK293T, які експресують B7-H4 миші (Фіг. 4B), мавпи-яванця (Фіг. 4C) або щура (Фіг. 4D). (Див. Приклад 9.)

На Фіг. 5A і 5B продемонстровано зв'язування афукозильованих і фукозильованих антитіл B7-H4 (відповідно) з алелем V158 рецептора IIIa (Fc γ RIIIa) Fc γ людини. (Див. Приклад 10.)

На Фіг. 6A продемонстровано активність блокади Т-клітинної контрольної точки фукозильованих і афукозильованих антитіл B7-H4. (Див. Приклад 11.)

На Фіг. 6B продемонстровано активність ліганду контрольної точки Т-клітин афукозильованих антитіл B7-H4 в порівнянні з клітинами, які оброблено ізотиповим контролем, за даними продукції ІЛ-2. (Див. Приклад 11.)

На Фіг. 7 продемонстровано активність АЗКЦ фукозильованих і афукозильованих антитіл B7-H4 проти лінії клітин, що експресують B7-H4. (Див. Приклад 12.)

На Фіг. 8 продемонстровано активність АЗКЦ фукозильованих і афукозильованих антитіл B7-H4 проти клітин з різними рівнями експресії B7-H4. (Див. Приклад 13.)

На Фіг. 9A продемонстровано протипухлинну ефективність *in vivo* антитіла B7-H4 20502. (Див. Приклад 14.)

На Фіг. 9B продемонстровано протипухлинну ефективність *in vivo* антитіла B7-H4 22213. (Див. Приклад 14.)

На Фіг. 10 продемонстровано протипухлинну ефективність *in vivo* мишачої версії антитіла B7-H4 20502 у мишей, яким імплантовано клітини 4T1 (рак молочної залози) і B16 (меланома). (Див. Приклад 14.)

На Фіг. 11 продемонстровано протипухлинну ефективність *in vivo* афукозильованого 20502 в моделі ксенотрансплантата раку молочної залози людини MX-1. Зображення демонструють експресію B7-H4 людини в пухлині ксенотрансплантату MX-1 (ліворуч) і експресію мишачого B7-H4 в пухлинах 4T1 (праворуч). (Див. Приклад 14.)

На Фіг. 12A-12C продемонстровано протипухлинну ефективність *in vivo* 20502-msIgG2a-F, введеного в той же день, що і анти-PD-1 антитіло. (Див. Приклад 15.) * позначає $p < 0,05$; і **** позначає $p < 0,0001$.

На Фіг. 13 продемонстровано, що лікування з афукозильованим 20502 (нижні вставки) призводить до інфільтрації НК-клітинами (ліві вставки), інфільтрації Т-клітинами (центральні вставки) і підвищення рівня PD-L1 (праві вставки) в порівнянні з лікуванням з контрольним антитілом (верхні вставки). (Див. Приклад 16.)

На Фіг. 14A продемонстровано, що антитіло 20502-msIgG2a-F значно знижує ріст пухлини в

клітинах карциноми молочної залози 4T1 в залежності від дози. (Див. Приклад 17.)

На Фіг. 14B продемонстровано, що антитіло 20502-msIgG2a-F значно пригнічує ріст пухлини при 30 мг/кг ($p = 0,0003$), 20 мг/кг ($p = 0,0103$), 10 мг/кг ($p = 0,0419$), 3 мг/кг ($p = 0,0277$) і 1 мг/кг ($p = 0,0333$) згідно з оцінкою односпрямованим ANOVA на 30-й день. (Див. Приклад 17.)

5 На Фіг. 15A продемонстровано, що антитіло 20502-msIgG2a-F значно знижує ріст B16, що експресують B7-H4/H3. (Див. Приклад 17.)

На Фіг. 15B продемонстровано, що антитіло 20502-msIgG2a-F значно пригнічує ріст пухлини при 30 мг/кг ($p = 0,0085$), 20 мг/кг ($p = 0,0041$), 10 мг/кг ($p = 0,0017$) і 3 мг/кг ($p = 0,0420$) згідно з оцінкою односпрямованим ANOVA на 23-й день. (Див. Приклад 17.)

10 Докладний опис суті винаходу

В цьому документі представлено антитіла (наприклад, моноклональні антитіла) і їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). Анти-B7-H4 антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти можуть, наприклад, призводити до активності блокади контрольних точок Т-клітин (наприклад, вимірюваної по збільшенню інтерферону-гама (IFN γ), проліферації CD4 Т-клітин, проліферації CD8 Т-клітин та/або проліферації загальної кількості Т-клітин) та/або мають антитілозалежну клітинну цитотоксичність (активність АЗКЦ).

Також представлено виділені нуклеїнові кислоти (полінуклеотиди), такі як комплементарна ДНК (кДНК), що кодує такі антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти. Крім того, представлено вектори (наприклад, вектори експресії) і клітини (наприклад, клітини-господарі), що містять нуклеїнові кислоти (полінуклеотиди), що кодують такі антитіла, і їх антигензв'язуючі фрагменти. Також надано способи отримання таких антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів. В інших аспектах в цьому документі пропонуються способи лікування певних станів, таких як рак. Також пропонуються споріднені композиції (наприклад, фармацевтичні композиції), набори і способи виявлення.

25 1.1 Термінологія

Використовуваний в цьому документі термін "B7-H4" відноситься до поліпептидів B7-H4 ссавців, включаючи, але не обмежуючись цим, нативні поліпептиди B7-H4 і ізоформи поліпептидів B7-H4. "B7-H4" охоплює повнорозмірні необроблені поліпептиди B7-H4, а також форми поліпептидів B7-H4, які виникають в результаті процесінгу всередині клітини. Термін "B7-H4 людини", що використовується в цьому документі, відноситься до поліпептиду, який містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 1. "Полінуклеотид B7-H4", "нуклеотид B7-H4" або "нуклеїнова кислота B7-H4" відносяться до полінуклеотиду, що кодує B7-H4.

Термін "PD-1", що використовується в цьому документі, відноситься до поліпептидів PD-1 ссавців, включаючи, але не обмежуючись цим, нативні поліпептиди PD-1 і ізоформи поліпептидів PD-1. PD-1 також згадується як білок 1 запрограмованої смерті або білок 1 запрограмованої смерті клітин. "PD-1" охоплює повнорозмірні необроблені поліпептиди PD-1, а також форми поліпептидів PD-1, які виникають в результаті процесінгу в клітині. Використовуваний в цьому документі термін "PD-1 людини" відноситься до поліпептиду, який

40 містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 439.

PGWFLDSPDR PWNPTFSPA LLVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWyRM SPSNQTDKLA
AFPEDRSQPG QDCRFRTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAIKESLRA
ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI
GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS
45 SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL (SEQ ID NO: 439) (зрілий PD-1 людини без сигнальної послідовності). "Полінуклеотид PD-1", "нуклеотид PD-1" або "нуклеїнова кислота PD-1" відносяться до полінуклеотиду, що кодує PD-1.

Термін "антитіло" означає молекулу імуноглобуліну, яка розпізнає і специфічно зв'язується з мішенню, такою як білок, поліпептид, пептид, вуглевод, полінуклеотид, ліпід або їх комбінації, щонайменше, через один сайт розпізнавання антигену в варіабельній ділянці молекули імуноглобуліну. Термін "антитіло", що використовується в цьому документі, охоплює інтактні поліклональні антитіла, інтактні моноклональні антитіла, химерні антитіла, гуманізовані антитіла, антитіла людини, злиті білки, що містять антитіло, і будь-яку іншу модифіковану молекулу імуноглобуліну, за умови, що антитіла проявляють бажану біологічну активність. Антитіло може відноситися до будь-якого з п'яти основних класів імуноглобулінів: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM або їх підкласи (ізотипи) (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) на підставі ідентичності їх константних доменів важкого ланцюга, званих альфа, дельта, епсилон, гама і му, відповідно. Різні класи імуноглобулінів мають різні і добре відомі структури субодиниць і тривимірні конфігурації. Антитіла можуть бути оголені або кон'юговані з іншими молекулами, такими як токсини, радіоізотопи і т. д.

Термін "фрагмент антитіла" відноситься до частини інтактного антитіла. "Антигензв'язуючий фрагмент", "антигензв'язуючий домен" або "антигензв'язуюча ділянка" відноситься до частини інтактного антитіла, яке зв'язується з антигеном. Антигензв'язуючий фрагмент може містити антигенні ділянки, які визначають інтактне антитіло (наприклад, ділянки, що визначають компліментарність (CDR)). Приклади антигензв'язуючих фрагментів антитіл включають, але не обмежуються ними, фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂ і Fv, лінійні антитіла і одноланцюгові антитіла. Антигензв'язуючий фрагмент антитіла може бути отримано від будь-яких видів тварин, таких як гризуни (наприклад, миша, щур або хом'як), і людини, або може бути отримано штучно.

Терміни "анти-B7-H4 антитіло", "антитіло B7-H4" і "антитіло, яке зв'язується з B7-H4" відносяться до антитіла, яке здатне зв'язувати B7-H4 з достатньою афінністю, так що антитіло може бути використано в якості діагностичного та/або терапевтичного засібу для націлювання на B7-H4. Ступінь зв'язування анти-B7-H4 антитіла з неспоріднених білком, що не відносяться до B7-H4, може становити менше ніж близько 10 % від зв'язування антитіла з B7-H4, вимірюваного, наприклад, радіоімунаналізом (PIA).

Терміни "анти-PD-1 антитіло", "антитіло PD-1" і "антитіло, яке зв'язується з PD-1" відносяться до антитіла, яке здатне зв'язувати PD-1 з достатньою афінністю, так що антитіло може бути використано в якості діагностичного та/або терапевтичного засобу для націлювання на PD-1. Ступінь зв'язування анти-PD-1 антитіла з неспорідненим білком, що не відносяться до PD-1, може становити менше ніж близько 10 % від зв'язування антитіла з PD-1, вимірюваного, наприклад, радіоімунаналізом (PIA).

"Моноклональне" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент відносяться до популяції гомогенних антитіл або антигензв'язуючих фрагментів, що беруть участь в високоспецифічному розпізнаванні і зв'язуванні однієї антигенної детермінанти або епітопу. Це відрізняється від поліклональних антитіл, які зазвичай включають різні антитіла, спрямовані проти різних антигенних детермінант. Термін "моноклональне" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент охоплює як інтактні, так і повнорозмірні моноклональні антитіла, а також фрагменти антитіл (такі як Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), одноланцюгові (scFv) мутанти, злиті білки, містять частину антитіла, і будь-яку іншу модифіковану молекулу імуноглобуліну, що містить сайт впізнавання антигену. Крім того, "моноклональне" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент відносяться до таких антитіл та їх антигензв'язуючих фрагментах, які отримано будь-яким числом способів, включаючи, але не обмежуючись ними, гібридому, відбір фага, рекомбінантну експресію і трансгенних тварин.

Терміни "варіабельна ділянка" або "варіабельний домен", що використовуються в цьому документі, використовуються як взаємозамінні і є загальними в цій галузі техніки. Варіабельна ділянка зазвичай відноситься до частини антитіла, зазвичай до частини легкого або важкого ланцюга, зазвичай до амінокінця від 110 до 120 амінокислот або від 110 до 125 амінокислот у зрілому важкому ланцюгу і від близько 90 до 115 амінокислот в зрілому легкому ланцюгу, які значно розрізняються по послідовності серед антитіл і використовуються в зв'язуванні і специфічності конкретного антитіла до його конкретного антигену. Мінливість в послідовності сконцентрована в тих ділянках, які називаються ділянками, які визначають комплементарність (CDR), в той час як більш високо консервативні ділянки в варіабельному домені називаються каркасними ділянками (FR). Не бажаючи бути зв'язаними будь-яким конкретним механізмом або теорією, вважають, що CDR легкого і важкого ланцюгів несуть основну відповідальність за взаємодію і специфічність антитіла з антигеном. В окремих випадках здійснення цього винаходу, варіабельна ділянка являє собою варіабельну ділянку людини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, варіабельна ділянка включає CDR гризунів або мишей і каркасні ділянки людини (FR). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, варіабельна ділянка являє собою варіабельну ділянку примата (наприклад, відмінної від людини). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, варіабельна ділянка містить CDR гризунів або мишей і каркасні ділянки (FR) приматів (наприклад, приматів, відмінних від людини).

Терміни "VL" і "домен VL" використовуються як взаємозамінні для позначення варіабельної ділянки легкого ланцюга антитіла.

Терміни "VH" і "домен VH" використовуються як взаємозамінні для позначення варіабельної ділянки важкого ланцюга антитіла.

Термін "нумерація по Кабат" і подібні терміни відомі в цій галузі і відносяться до системи нумерації амінокислотних залишків в варіабельних ділянках важкого і легкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючих фрагментів. У певних аспектах CDR можуть бути визначені відповідно до системи нумерації Кабат (див., наприклад, Kabat EA & Wu TT (1971) Ann NY Acad Sci 190: 382-391 and Kabat EA et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, US Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242).

Використовуючи систему нумерації по Кабат, CDR в молекулі важкого ланцюга антитіла зазвичай присутні в положеннях амінокислот від 31 до 35, які необов'язково можуть містити одну або дві додаткові амінокислоти, які прямують за 35 (згадується в схемі нумерації по Кабат як 35A і 35B) (CDR1), положення амінокислот від 50 до 65 (CDR2) і положення амінокислот від 95 до 102 (CDR3). Використовуючи систему нумерації по Кабат, CDR в молекулі легкого ланцюга антитіла зазвичай присутні в положеннях амінокислот 24-34 (CDR1), положеннях амінокислот 50-56 (CDR2) і положеннях амінокислот 89-97 (CDR3). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, CDR антитіл, описаних в цьому документі, були визначені відповідно до схеми нумерації по Кабат.

Хотіа посилається замість цього на розташування структурних петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987)). Кінець петлі CDR-H1 по Хотіа при нумерації з використанням угоди про нумерацію по Кабат варіюється між H32 і H34 в залежності від довжини петлі (це пов'язано з тим, що схема нумерації по Кабат розміщує вставки в H35A і H35B; якщо ні 35A, ні 35B не присутні, петля закінчується на 32, якщо присутній тільки 35A, петля закінчується на 33, якщо присутні обидві 35A і 35B, петля закінчується на 34). Гіперваріабельні ділянки AbM являють собою компроміс між CDR по Кабат і структурними петлями по Хотіа і використовуються програмним забезпеченням для моделювання антитіл AbM Oxford Molecular.

Петля	Кабат	AbM	Хотіа
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
		(Нумерація по Кабат)	
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32
		(Нумерація по Хотіа)	
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

Терміни "константна ділянка" або "константний домен", що використовуються в цьому документі, є взаємозамінними і мають загальне значення в цій галузі техніки. Константна ділянка являє собою частину антитіла, наприклад, карбоксильну кінцеву частину легкого та/або важкого ланцюга, яка безпосередньо не бере участь у зв'язуванні антитіла з антигеном, але яка може проявляти різні ефекторні функції, такі як взаємодія з Fc-рецептором. Константна ділянка молекули імуноглобуліну зазвичай має більш консервативну амінокислотну послідовність щодо варіабельного домену імуноглобуліну. У певних аспектах антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять константну ділянку або її частину, достатню для антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (АЗКЦ).

Термін "важкий ланцюг", що використовується в цьому документі, при використанні щодо антитіла може відноситися до будь-якого окремого типу, наприклад, альфа (α), дельта (δ), епсилон (ϵ), гама (γ) і мію (μ), на основі амінокислотної послідовності константного домену, яка призводить до класів антитіл IgA, IgD, IgE, IgG і IgM відповідно, включаючи підкласи IgG, наприклад, IgG₁, IgG₂, IgG₃ і IgG₄. Амінокислотні послідовності важкого ланцюга добре відомі в цій галузі. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, важкий ланцюг являє собою важкий ланцюг людини.

Термін "легкий ланцюг", що використовується в цьому документі, при використанні щодо антитіла може відноситися до будь-якого окремого типу, наприклад, каппа (κ) або лямбда (λ) на основі амінокислотної послідовності константних доменів. Амінокислотні послідовності легкого ланцюга добре відомі в цій галузі. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, легкий ланцюг являє собою легкий ланцюг людини.

Термін "химерні" антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти належать до антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, при цьому амінокислотна послідовність походить з двох або більше видів. Як правило, варіабельна ділянка легкого і важкого ланцюгів відповідає варіабельній ділянці антитіла або їх антигензв'язуючих фрагментів, отриманих від одного виду ссавців (наприклад, миші, щура, кролика і т. д.) з бажаною специфічністю, афінністю і здатністю в той час як константні ділянки гомологічні послідовностям антитіла або їх антигензв'язуючих фрагментів, отриманих від іншого (зазвичай людини), щоб уникнути імунної відповіді у цього виду.

Термін "гуманізоване" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент відноситься до форм

відмінних від людини (наприклад, мишачих) антитіл або антигензв'язуючих фрагментів, які являють собою специфічні ланцюги імуноглобулінів, химерні імуноглобуліни або їх фрагменти, які містять мінімальну кількість відмінну від людини (наприклад, мишачої) послідовності. Як правило, гуманізовані антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти являють собою імуноглобуліни людини, в яких залишки з ділянки, які визначають компліментарність (CDR), замінені залишками з CDR відмінного від людини виду (наприклад, миші, щура, кролика, хом'яка), які мають бажану специфічність, афінність і здатність ("прищеплена CDR") (Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)). У деяких випадках залишки каркасної ділянки Fv (FR) людського імуноглобуліну замінюються відповідними залишками в антитілі або фрагменті відмінного від людини виду, який володіє бажаною специфічністю, афінністю і здатністю. Гуманізоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент можуть бути додатково модифіковані шляхом заміни додаткових залишків або в каркасній ділянці Fv, та/або всередині заміщених відмінних від людини залишків, щоб очистити і оптимізувати антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, специфічність, афінність, та/або здатність. Загалом, гуманізоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент буде містити по суті всі щонайменше один, і, як правило, два або три варіабельні домени, що містять всі або по суті всі ділянки CDR, які відповідають відмінному від людини імуноглобуліну, тоді як всі або по суті всі ділянки FR є ділянками консенсусної послідовності людського імуноглобуліну. Гуманізоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент також можуть містити щонайменше частину константної ділянки або домену імуноглобуліну (Fc), зазвичай імуноглобуліну людини. Приклади способів, використовуваних для отримання гуманізованих антитіл, описані в патенті США.5225539; Roguska et al., Proc Natl Acad Sci USA, 91 (3): 969-973 (1994), і Roguska et al., Protein Eng. 9 (10): 895-904 (1996). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, "гуманізоване антитіло" являє собою антитіло зі зміненою поверхнею.

Термін "людське" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент означає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що мають амінокислотну послідовність, отриману з локусу гена імуноглобуліну людини, при цьому таке антитіло або антигензв'язуючий фрагмент отримують з використанням будь-якого методу, відомого в цій галузі техніки. Це визначення антитіла людини або його антигензв'язуючого фрагмента включає інтактні або повнорозмірні антитіла та їх фрагменти.

"Афукозильоване" антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, "позбавлені фукози", відноситься до антитіла ізотипа IgG1 або IgG3 або його антигензв'язуючого фрагмента, в якому відсутнє глікозилювання константної ділянки фукози. Глікозилювання людського IgG1 або IgG3 відбувається в Asn297 у вигляді глікозилювання олігосахариду центрального фукозильованого біантеннального комплексу, що закінчується до 2 Gal-залишків. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильоване антитіло позбавлене фукози в Asn297. Ці структури позначені як залишки глікана G0, G1 (а 1,6 або 1,3) або G2 в залежності від кількості кінцевих залишків Gal. Див., наприклад, Raju, TS, BioProcess Int. 1: 44-53 (2003). Глікозилювання типу CHO Fc антитіла описано, наприклад, в Routier, F.FL, Glycoconjugate J. 14: 201-207 (1997).

Способи вимірювання фукози включають будь-які способи, відомі в цій області. Для цілей цього винаходу фукозу виявляють способом, описаним в прикладі 1 WO2015/017600, який повністю включено в цій опис за допомогою посилання. Якщо коротко, аналіз гліканів здійснюють шляхом вивільнення гліканів з антитіла (наприклад, шляхом ферментативного вивільнення), маркування гліканів антраніловою кислотою (2-AA) і потім очищення мічених гліканів. ВЕРХ з нормальною фазою з флуоресцентним детектуванням використовують для поділу гліканів і вимірювання відносної кількості кожного глікана в антитілі. Глікани можуть бути позитивно ідентифіковані як позбавлені або які включають фукозу за допомогою мас-спектрометрії. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фукоза не виявляється в композиції, що містить безліч афукозильованих антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент володіє підвищеною активністю АЗКЦ, що може бути виміряно за допомогою аналізу, наведеного в прикладі 12 цього документа. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент володіє підвищеною афінністю до Fc-гама RIIIA. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент володіє підвищеною афінністю до Fc-гама RIIIA(V158). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент володіє підвищеною афінністю до Fc-гама RIIIA(F158). Афінність до Fc-гама RIIIA або його алелям можна виміряти за допомогою аналізу,

наведеного в прикладі 10 цього документа.

"Афінність зв'язування" зазвичай відноситься до сили загальної суми нековалентних взаємодій між одним сайтом зв'язування молекули (наприклад, антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом) і його партнером по зв'язуванню (наприклад, антигеном). Якщо не вказано інше, як використовується в цьому документі, "афінність зв'язування" відноситься до внутрішньої афінності зв'язування, яка відображає взаємодію 1:1 між членами пари зв'язування (наприклад, антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом і антигеном). Афінність молекули X до свого партнера Y зазвичай може бути представлено константою дисоціації (K_D). Афінність може бути виміряно та/або виражено декількома способами, відомими в цій галузі, включаючи, але не обмежуючись цим, константу рівноважної дисоціації (K_D) і константу рівноважної асоціації (K_A). K_D розраховується за коефіцієнтом K_{off}/K_{on} , тоді як K_A розраховується за коефіцієнтом K_{on}/K_{off} . K_{on} відноситься до константи швидкості асоціації, наприклад, антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента з антигеном, а K_{off} відноситься до дисоціації, наприклад, антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента з антигеном. K_{on} і K_{off} можуть бути визначені способами, відомими фахівцям в цій галузі, такими як BIAcore® або KinExA.

Термін "епітоп", що використовується в цьому документі, є терміном в цій галузі і відноситься до локалізованої ділянки антигену, з яким антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент можуть специфічно зв'язуватися. Епітоп може являти собою, наприклад, суміжні амінокислоти поліпептиду (лінійний або безперервний епітоп), або епітоп, наприклад, може об'єднуватися з двох або більше несуміжних ділянок поліпептиду або поліпептидів (конформаційний, нелінійний, переривчастий або несуміжний епітоп). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, епітоп, з яким зв'язується антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, може бути визначений, наприклад, за допомогою ЯМР-спектроскопії, досліджень дифракційної кристалографії, аналізів ІФА, обміну водню/дейтерію в поєднанні з мас-спектрометрією (наприклад, рідинна хроматографія, електрораспилювальна мас-спектрометрія), аналізів на основі олігопептидного сканування на основі матриці та/або картування мутагенезу (наприклад, картування сайт-спрямованого мутагенезу). Для рентгенівської кристалографії кристалізацію може бути виконано з використанням будь-якого з відомих в цій галузі способів (наприклад, Giegé R et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50 (Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303). Антитіло/його антигензв'язуючий фрагмент: кристали антигена можуть бути вивчені з використанням добре відомих способів дифракції рентгенівських променів і можуть бути уточнені з використанням комп'ютерного програмного забезпечення, такого як X-PLOR (Yale University, 1992, distributed by Molecular Simulations, Inc.; see, eg, *Meth Enzymol* (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.; US 2004/0014194), and BUSTER (Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49 (Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56 (Pt 10): 1316-1323). Дослідження картування мутагенезу можуть бути виконані з використанням будь-якого способу, відомого фахівцю в цій галузі. Див., наприклад, Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 and Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085 для опису способу мутагенезу, включаючи способи аланінового скануючого мутагенезу.

Антитіло B7-H4, яке "зв'язується з тим же епітопом", що і еталонне антитіло B7-H4, відноситься до антитіла, яке зв'язується з тими ж амінокислотними залишками B7-H4, що й еталонне антитіло B7-H4. Здатність антитіла B7-H4 зв'язуватися з тим же епітопом, що й еталонне антитіло B7-4, визначається аналізом обміну водню/дейтерію (див. Coales et al. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2009; 23:639-647).

Терміни "імуноспецифічно пов'язує", "імуноспецифічно розпізнає", "специфічно зв'язує" і "специфічно розпізнає", що використовуються в цьому документі, є аналогічними термінами в контексті антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів. Ці терміни вказують, що антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з епітопом крізь його антигензв'язуючий домен і що зв'язування тягне за собою деяку компліментарність між антигензв'язуючим доменом і епітопом. Відповідно, антитіло, яке "специфічно зв'язується" з B7-H4 людини (SEQ ID NO: 1), може також зв'язуватися з B7-H4 від інших видів (наприклад, мавпи-яванця, миші та/або щура B7-H4), та/або B7-H4 білками, що продукуються з інших алелей людини, але ступінь зв'язування з непов'язаним білком, що не відносяться до B7-H4 (наприклад, іншими членами родини білків B7, такими як PD-L1), становить менше ніж близько 10 % зв'язування антитіла до B7-H4, як виміряно, наприклад, радіоімуноаналізом (RIA).

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з B7-H4 людини, мавпи-яванця,

миші і щура.

Вважається, що антитіло "конкурентно інгібує" зв'язування еталонного антитіла з цим епітопом, якщо воно переважно зв'язується з цим епітопом або епітопом, що перекривається, в тій мірі, в якій воно, до деякої міри, блокує зв'язування еталонного антитіла з епітопом.

Конкурентне інгібування може бути визначено будь-яким способом, відомим в цій галузі, наприклад, конкурентними аналізами ІФА. Можна сказати, що антитіло конкурентно інгібує зв'язування еталонного антитіла з цим епітопом щонайменше на 90 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 60 % або щонайменше на 50 %.

Поліпептид, антитіло, полінуклеотид, вектор, клітина або композиція, яку "виділено", являє собою поліпептид, антитіло, полінуклеотид, вектор, клітину або композицію, яка знаходиться в формі, що не зустрічається в природі. Виділені поліпептиди, антитіла, полінуклеотиди, вектори, клітини або композиції включають ті, які були очищені до такого ступеня, що вони більше не знаходяться в формі, в якій вони зустрічаються в природі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло, полінуклеотид, вектор, клітина або композиція, які виділено, є по суті чистими. Термін "по суті чистий", що використовується в цьому документі, відноситься до матеріалу, який має чистоту щонайменше 50 % (тобто не містить забруднень), чистоту щонайменше 90 %, чистоту щонайменше 95 %, чистоту щонайменше 98 % або чистоту щонайменше 99 %.

Терміни "поліпептид", "пептид" і "білок" використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення полімерів амінокислот будь-якої довжини. Полімер може бути лінійним або розгалуженим, він може містити модифіковані амінокислоти, і він може перериватися не амінокислотами. Терміни також охоплюють амінокислотний полімер, який було модифіковано природним шляхом або шляхом втручання; наприклад, утворенням дисульфідного зв'язку, глікозилуванням, ліпидуванням, ацетилюванням, фосфорилуванням або будь-якими іншими маніпуляціями або модифікаціями, такими як кон'югація з компонентом, які роблять мітку. У визначення також включено, наприклад, поліпептиди, що містять один або більше аналогів амінокислоти (включаючи, наприклад, неприродні амінокислоти і т. д.), а також інші модифікації, відомі в цій галузі. Зрозуміло, що оскільки поліпептиди за цим винаходом засновані на антитілах, в деяких варіантах здійснення цього винаходу, поліпептиди можуть зустрічатися у вигляді окремих ланцюгів або пов'язаних ланцюгів.

"Відсоток ідентичності" відноситься до ступеня ідентичності між двома послідовностями (наприклад, амінокислотними послідовностями або послідовностями нуклеїнових кислот). Відсоток ідентичності може бути визначено шляхом вирівнювання двох послідовностей, введення пропусків для максимізації ідентичності між послідовностями. Вирівнювання можуть бути створені з використанням програм, відомих в цій галузі техніки. Для цілей цього опису вирівнювання нуклеотидних послідовностей може бути виконано за допомогою програми blastn, встановленої з параметрами за замовчуванням, а вирівнювання амінокислотних послідовностей може бути виконано з програмою blastp, встановленої з параметрами за замовчуванням (див. Національний центр біотехнологічної інформації (NCBI) у всесвітній мережі Інтернет, ncbi.nlm.nih.gov).

Термін "клітина-господар", що використовується в цьому документі, може являти собою клітину будь-якого типу, наприклад, первинну клітину, клітину в культурі або клітину з клітинної лінії. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, термін "клітина-господар" відноситься до клітини, яку трансфіковано молекулою нуклеїнової кислоти, і потомству або потенційному потомству такої клітини. Потомство такої клітини може не бути ідентичним батьківській клітині, яку трансфіковано молекулою нуклеїнової кислоти, наприклад, через мутації або впливів навколишнього середовища, які можуть виникнути в наступних поколіннях, або інтеграції молекули нуклеїнової кислоти в геном клітини-господаря.

Термін "фармацевтична композиція" відноситься до препарату, який знаходиться в такій формі, при якій біологічна активність активного інгредієнта ефективна, і який не містить ніяких додаткових компонентів, які є неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому буде вводиться композиція. Склад може бути стерильним.

Терміни "ввести", "вводити", "введення" тощо, які використовуються в цьому документі, відносяться до способів, які можна використовувати для забезпечення доставки лікарського засобу, наприклад, анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, на бажаний сайт біологічної дії (наприклад, внутрішньовенне введення). Способи введення, які можна застосовувати з агентами і способами, які описано в цьому документі, можна знайти, наприклад, в Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, поточне видання, Pergamon; і Remington's, Pharmaceutical Sciences, поточне видання, Mack Publishing Co., Істон, Пенсільванія.

Введення "в поєднанні з" одним або більше додатковими терапевтичними агентами включає одночасне (одночасне) або послідовне введення в будь-якому порядку.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергізм", тобто ефект, який досягається, коли активні агенти, які використовуються разом, більше, ніж сума ефектів, які є результатом використання активних агентів окремо. Синергетичний ефект може бути досягнуто, коли активними агентами є: (1) ті, які спільно складено і вводяться або доставлено одночасно в комбінованій дозованій лікарській формі; (2) доставлено послідовно, по чергово або паралельно у вигляді окремих складів; або (3) за будь-якої іншою схемою. При доставці в альтернативній терапії синергетичний ефект може бути досягнуто, коли активні агенти вводяться або доставляються послідовно, наприклад, за допомогою різних ін'єкцій в окремих шприцах. "Синергетична комбінація" дає ефект, який більше, ніж сума ефектів окремих активних агентів комбінації.

Комбінована терапія може забезпечити "адитивний" ефект, тобто ефект, який досягається, коли активні агенти, які використовуються разом, дорівнює сумі ефектів, що виникають в результаті використання активних агентів окремо.

Терміни "суб'єкт" і "пацієнт", що використовуються в цьому документі, використовуються як взаємозамінні. Суб'єктом може бути тварина. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт являє собою ссавця, такого як відмінну від людини тварину (наприклад, корова, свиня, кінь, кішка, собака, щур, миша, мавпа або інший примат і т.д.). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт являє собою мавпу-яванця. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт являє собою людини.

Термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості лікарського засобу, наприклад, анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, ефективного для лікування захворювання або розладу у суб'єкта. У разі раку терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшити кількість ракових клітин; зменшити розмір або важкість пухлини; інгібувати (тобто сповільнювати до деякої міри і в певному варіанті здійснення цього винаходу, зупиняти) інфільтрацію ракових клітин в периферичні органи; інгібувати (тобто сповільнювати до деякої міри і в певному варіанті здійснення цього винаходу, зупиняти) метастазування пухлини; інгібувати до деякої міри ріст пухлини; полегшити до деякої міри один або більше симптомів, пов'язаних з раком; та/або призводити до сприятливої відповіді, такої як збільшення виживання без прогресування (PFS), виживання без захворювання (DFS) або загального виживання (OS), повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR) або, в деяких випадках, стабілізації захворювання (SD), зменшення прогресування захворювання (PD), зменшення часу до прогресування (TTP) або будь-якої їх комбінації. Тією ж мірою, в якій лікарський засіб може запобігати зростанню та/або вбивати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним та/або цитотоксичним.

Такі терміни, як "лікування" або "лікуванню" або "лікувати" або "полегшення" або "полегшувати" відносяться до терапевтичних заходів, які виликовують, уповільнюють, зменшують симптоми та/або зупиняють прогресування діагностованого патологічного стану або розладу. Таким чином, ті, хто потребує лікування, включають тих, у кого вже діагностовано або є підозра на наявність розладу. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт успішно "лікується" від раку у відповідності зі способами за цим винаходом, якщо пацієнт демонструє одне або більше з наступного: зменшення кількості або повна відсутність ракових клітин; зменшення розміру пухлини; інгібування або відсутність інфільтрації ракових клітин в периферичні органи, включаючи, наприклад, поширення раку в м'які тканини і кістки; інгібування або відсутність метастазування пухлини; гальмування або відсутність росту пухлини; полегшення одного або більше симптомів, пов'язаних з конкретним раком; зниження захворюваності і смертності; поліпшення якості життя; зменшення онкогенності, онкогенної частоти або онкогенної здатності пухлини; зменшення кількості або частоти ракових стовбурових клітин в пухлини; диференціювання онкогенних клітин в непухлинний стан; збільшення виживання без прогресування (PFS), виживання без захворювання (DFS) або загального виживання (OS), повної відповіді (CR), часткової відповіді (PR), стабілізації захворювання (SD), зменшення прогресування захворювання (PD), зменшення часу до прогресування (TTP) або будь-якої їх комбінації.

Терміни "рак" і "раковий" відносяться або описують фізіологічний стан у ссавців, при якому популяція клітин характеризується нерегульованим зростанням клітин. Приклади раку включають, але не обмежуються ними, гінекологічні захворювання на рак (наприклад, рак молочної залози (включаючи потрійний негативний рак молочної залози, рак протоків), рак яєчників і рак ендометрію), недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози, рак нирки (наприклад, нирково-клітинний рак) і рак сечового міхура

(наприклад, уротеліоцитарний рак). Недрібноклітинний рак легені може бути, наприклад, аденокарциномою. Додаткові приклади раку включають, наприклад, рак голови та шиї, дрібноклітинний рак легені, рак шлунка, меланому, холангіокарциному, мультиформну гліобластому або гліобластому (GBM) і карциному клітин Меркеля. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак яєчника являє собою серозну аденокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак молочної залози являє собою протокову аденокарциному. Рак може являти собою "рак, який експресує B7-H4" або "рак, що експресує B7-H4". Такі терміни відносяться до раку, що включає клітини, які експресують B7-H4. Рак може бути первинною пухлиною або може бути поширеним або метастатичним раком.

"Рефрактерний" рак - це рак, який прогресує, незважаючи на те, що протиракове лікування, таке як хіміотерапія, призначається хворому на рак.

"Рецидивуючий" рак - це рак, який відновився або в початковому, або у віддаленому місці після відповіді на початкову терапію.

"Рецидивуючий" пацієнт - це той, у кого є ознаки або симптоми раку після ремісії. Необов'язково, у пацієнта виник рецидив після ад'ювантної або неоад'ювантної терапії.

"Активність блокади Т-клітинної контрольної точки" означає блокування або інгібування активності або відповіді Т-клітинної контрольної точки. Активність блокади Т-клітинної контрольної точки можна виміряти в аналізі штучних антигенпрезентуючих клітин (шАПК) на основі змін в продукції ІФН γ . Первинні людські Т-клітини можуть бути збагачені МКПК з використанням набору для збагачення Т-клітин (такого як набір для збагачення Т-клітин EasySep™ людини або аналогічний набір). Збагачені Т-клітини інкубують з кульками (наприклад, анти-CD3/анти-CD28 гранулами). Через деякий час кульки магнітно видаляють, а Т-клітини промивають і інкубують. Потім Т-клітини промивають і інкубують разом з штучними антигенпрезентуючими клітинами (шАПК) в присутності титрування дози антитіла B7-H4. шАПК можуть бути оброблені мітоміцином C, а потім ретельно промиті перед додаванням до спільної культури Т-клітин. Після спільного культивування Т-клітин, шАПК і B7-H4 антитіл, планшети можна центрифугувати, а супернатанти можна збирати і оцінювати на предмет продукування ІФН за допомогою ІФА. Продукцію ІФН може бути нанесено на графік в залежності від концентрації антитіла, а ефективність EC50 може бути розраховано з використанням підгонки кривої нелінійної регресії. Результати можуть бути виміряні як EC50 +/- СВ в нМ. Активність блокади Т-клітинної контрольної точки антитілами B7-H4 може бути продемонстровано збільшенням продукції ІФН. "Активність блокади Т-клітинної контрольної точки" також можна виміряти в аналізі з використанням клітин, які ендегенно експресують B7-H4. Первинні Т-клітини людини можуть бути збагачені донорськими МКПК HLA-A2+ з використанням набору для виділення Т-клітин (наприклад, набору для виділення Т-клітин людини Pan). Експресуючі MART-I TCR Т-клітини можуть бути отримані шляхом першого активації збагачених Pan Т-клітин кульками (наприклад, анти-CD3/анти-CD28 парамагнітні частинки Dynabeads), ІЛ-2 та ІЛ-7 протягом 48 годин. Потім активовані Т-клітини можуть бути трансдуковані MART-I TCR лентівірусними частками в присутності ІЛ-2, ІЛ-7 і полібрена. Після трансдукції MART-I TCR+ Pan Т-клітини можуть розмножуватися протягом певного періоду часу в присутності ІЛ-2 та ІЛ-7. Для створення ліній клітин-мішеней, що експресують HLA-A2, ендегенні лінії ракових клітин, що експресують B7-H4, можуть бути трансдуковані лентівірусними частинками HLA-A2 протягом періоду часу (наприклад, 48 годин). Крім того, B7-H4 може бути нокаутовано з лінії клітин HLA-A2+. Потім MART-I TCR+ Pan Т-клітини можна спільно культивувати в присутності різних клітинних ліній-мішеней в співвідношенні 1:1 Е:Т, пептиду MART-I і антитіла B7-H4 або ізотіпового контролю людини. Після спільної інкубації планшети можуть бути центрифуговані, а супернатанти можуть бути зібрані та оцінені на продукування ІЛ-2. Продукцію ІЛ-2 можна виміряти за допомогою стандартного набору для імуноаналізу (такого як аналіз AlphaLISA або аналогічного аналізу).

Як використовується в цьому описі і формулі винаходу, єдині форми включають множинні посилання, якщо контекст явно не диктує інше.

Зрозуміло, що всюди, де варіанти здійснення цього винаходу описані в цьому документі на мові "той що містить", в іншому випадку також надаються аналогічні варіанти здійснення цього винаходу, описані в термінах "що складається з" та/або "складається по суті з". У цьому описі "містить", "той що містить", "складається" і "має" і т.п. може мати значення, яке приписують їм в США. Патентне право і може означати "включає", "включаючи" і тощо; "складається по суті з" або "складається по суті" також має значення, приписане в США. Патентне право і термін мають необмежений термін дії, що допускає присутність більшої, ніж те, що вказано, за умови, що основні або нові характеристики того, що зазначено, не змінюється при наявності більш ніж те, що вказано, але виключає передуючі в техніці способи здійснення винаходу.

Якщо спеціально не вказано або не очевидно з контексту, який використовується в цьому документі термін "або" розуміється як той що включає. Термін "та/або", як він використовується в фразі, такий як "А та/або В", в цьому документі призначений для позначення "А і В", "А або В", "А" і "В". Аналогічно, термін "та/або", який використовується у фразі, такий як "А, В та/або С", призначений для охоплення кожного з наступних варіантів здійснення цього винаходу: А, В і С; А, В або С; А або С; А або В; В або С; А і С; А і В; В і С; А (тільки); В (тільки); і С (тільки).

Терміни "близько" і "приблизно", що використовується в цьому документі, коли використовуються для зміни числового значення або числового діапазону, вказують, що відхилення від 5 % до 10 % вище, і від 5 % до 10 % нижче значення або діапазону залишаються в межах передбачуваного значення наведеного значення або діапазону.

Будь-які композиції або способи, представлені в цьому документі, можуть бути об'єднані з однією або більше будь-якими іншими композиціями і способами, представленими в цьому документі.

1.2 Антитіла

У конкретному аспекті в цьому документі представлені антитіла (наприклад, моноклональні антитіла, такі як химерні, гуманізовані або людські антитіла) і їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). Амінокислотні послідовності для B7-H4 людини, мавпи-яванця, миші і щура відомі в цій галузі і також представлені в цьому документі, як представлено SEQ ID NO: 1-4, відповідно.

B7-H4 людини:

MASLGQILFWSIIIIILAGAIALIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWLKEG
VLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASRLKKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANL
EYKTGAFSMPEVNVNDYNASSETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTM
KVVSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTSEIKRRSHLQLLNSKASLCVSSFFAISWALLPLSPYL
MLK (SEQ ID NO:1)

B7-H4 мавпи-яванця:

MASLGQILFWSIIIIIFILAGAIALIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWLKEG
VIGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASRLKKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANL
EYKTGAFSMPEVNVNDYNASSETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTM
KVVSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTSEIKRRSHLQLLNSKASLCVSSFLAISWALLPLAPYL
MLK (SEQ ID NO:2)

B7-H4 миші:

MASLGQIIFWSIINIIILAGAIALIGFGISGKHFITVTTFTSAGNIGEDGTLSCFEPDIKLNIGIVIQWLKEGI
KGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVVVGNASRLKKNVQLTDAGTYTCYIIRTSKGKGNAN
LEYKTGAFSMPEINVDYNASSESLRCEAPRWFPQPTVAWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTM
KVVSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTSEVKKRRSQLQLLNSGSPSPCVFSSAFVAGWALLSLS
CCLMLR (SEQ ID NO:3)

B7-H4 щура:

MASLGQIIFWSIINVIILAGAIVLIGFGISGKHFITVTTFTSAGNIGEDGTLSCFEPDIKLNIGIVIQWLKEG
IKGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVVVGNASRLKKNVQLTDAGTYTCYIIRTSKGKGNAN
LEYKTGAFSMPEINVDYNASSESLRCEAPRWFPQPTVAWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTM
KVVSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTSEVKKRRSQLELLNSGSPSPCVSSVSAAGWALLSLSC
CLMLR (SEQ ID NO:4)

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 людини і мавпи-яванця. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 людини, миші і щура. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент зв'язуються з B7-H4 людини, мавпи-яванця, миші і щура.

B7-H4 містить ектодомен IgC (амінокислоти 153-241 SEQ ID NO: 1) і домен IgV (амінокислоти 35-146 SEQ ID NO: 1).

В деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з доменом IgV B7-H4 людини. Відповідно, в цьому документі представлені антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, які зв'язуються з поліпептидом, що складається з амінокислот 35-146 SEQ ID NO: 1.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить шість CDR антитіла, перераховані в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перераховані в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла перераховані в Таблиці 2).

Таблиця 1

Амінокислотні послідовності CDR VH ¹

Антитіло	CDR1 VH (SEQ ID NO:)	CDR2 VH (SEQ ID NO:)	CDR3 VH (SEQ ID NO:)
15461	GSISSSSYWG (SEQ ID NO:5)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:6)	AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO:7)
20500	GSIKSGSHYW (SEQ ID NO:15)	NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO:16)	AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO:17)
20501	GSIKSGSHYW (SEQ ID NO:25)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:26)	AREGSYPNWLDP (SEQ ID NO:27)
20502	GSIKSGSYWG (SEQ ID NO:458)	NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 459)	AREGSYPNQFDP (SEQ ID NO: 460)
20502,1	GSIKSGSYWG (SEQ ID NO: 35)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 36)	AREGSYPNQFDP (SEQ ID NO: 37)
22208	GSIKSGSHYW (SEQ ID NO: 45)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 46)	AREGSYPNWFDP (SEQ ID NO: 47)
15462	GSISSSSYWG (SEQ ID NO: 55)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 56)	AREGSYTTVLNV (SEQ ID NO: 57)
22213	GSIGRGSYW (SEQ ID NO: 65)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 66)	AREGSYTTVLNV (SEQ ID NO: 67)
15465	GSISGGYYWS (SEQ ID NO: 75)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 76)	ARESSTISADFDL (SEQ ID NO: 77)
20506	GSISHGGYYWS (SEQ ID NO: 85)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 86)	ARESSTISADFDL (SEQ ID NO: 87)
15483	GSISGGYYWS (SEQ ID NO: 95)	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 96)	ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO: 97)
20513	GSISDGSYYWS (SEQ ID NO: 105)	NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 106)	ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO: 107)
22216	GSISDGSYYWS (SEQ ID NO: 115)	NIYYSGSTYYNPSLRS (SEQ ID NO: 116)	ARGLSTIDEAFDP (SEQ ID NO: 117)
15489	GSISYYWS (SEQ ID NO: 125)	YIYSSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 126)	ARGSGQYAAPDYGMDV (SEQ ID NO: 127)
20516	GSIISSYW (SEQ ID NO: 135)	YIYSSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 136)	ARGSGLYAAPDYGLDV (SEQ ID NO: 137)
15472	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 145)	TISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 146)	ARGAGHYDLVGRY (SEQ ID NO: 147)
15503	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 155)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 156)	ARVGFRALNY (SEQ ID NO: 157)
15495	GTFSSY AIS (SEQ ID NO: 165)	GIPIFGTASYAQKFQG (SEQ ID NO: 166)	ARQQYDGRRYFGL (SEQ ID NO: 167)
15478	GTFSSY AIS (SEQ ID NO: 175)	GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 176)	ARGGPWFDP (SEQ ID NO: 177)
15441	FTFSSYAMS (SEQ ID NO: 185)	AISGSGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 186)	AKPSLATMLAFDI (SEQ ID NO: 187)
20496	GSISSSVYYWS (SEQ ID NO: 195)	SILVSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 196)	ARAVSFLDV (SEQ ID NO: 197)

¹CDR VH в Таблиці 1 визначаються по Кабат.

Таблиця 2

Амінокислотні послідовності CDR VL²

Антитіло	CDR1 VL (SEQ ID NO:)	CDR2 VL (SEQ ID NO:)	CDR3 VL (SEQ ID NO:)
15461	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 8)	GASTRAT (SEQ ID NO: 9)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 10)
20500	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 18)	GASTRAT (SEQ ID NO: 19)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 20)
20501	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 28)	GASTRAT (SEQ ID NO: 29)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 30)
20502	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 461)	GASTRAT (SEQ ID NO: 462)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 463)
20502,1	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 38)	GASTRAT (SEQ ID NO: 39)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 40)
22208	RASQSVSTNLA (SEQ ID NO: 48)	DASARVT (SEQ ID NO: 49)	QQYHSFPFT (SEQ ID NO: 50)
15462	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 58)	GASSRAT (SEQ ID NO: 59)	QQAASYPLT (SEQ ID NO: 60)
22213	RASQSVASSHLA (SEQ ID NO: 68)	DAVSRAT (SEQ ID NO: 69)	QQAASYPLT (SEQ ID NO: 70)
15465	RASQGISRWLA (SEQ ID NO: 78)	AASSLQS (SEQ ID NO: 79)	QQAHTFPYT (SEQ ID NO: 80)
20506	RASQGISRWLA (SEQ ID NO: 88)	AASSLQS (SEQ ID NO: 89)	QQAHTFPYT (SEQ ID NO: 90)
15483	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 98)	KASSLES (SEQ ID NO: 99)	QQDNSYPYT (SEQ ID NO: 100)
20513	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 108)	KASSLES (SEQ ID NO: 109)	QQDNSYPYT (SEQ ID NO: 110)
22216	RASKSISSWLA (SEQ ID NO: 118)	EASSLHS (SEQ ID NO: 119)	QQDNSYPYT (SEQ ID NO: 120)
15489	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 128)	KASSLES (SEQ ID NO: 129)	QQDNSFPFT (SEQ ID NO: 130)
20516	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 138)	KASSLES (SEQ ID NO: 139)	QQDNSFPFT (SEQ ID NO: 140)
15472	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 148)	AASSLQS (SEQ ID NO: 149)	QQLYSLPPT (SEQ ID NO: 150)
15503	RASQDISSWLA (SEQ ID NO: 158)	AASSLQS (SEQ ID NO: 159)	QQATSYPPWT (SEQ ID NO: 160)
15495	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 168)	SASTRAT (SEQ ID NO: 169)	QQVNVWPPT (SEQ ID NO: 170)
15478	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 178)	KASSLES (SEQ ID NO: 179)	QQYNSYPPFT (SEQ ID NO: 180)
15441	RASQSISSWLA (SEQ ID NO: 188)	DASSLES (SEQ ID NO: 189)	QQSKSYPRP (SEQ ID NO: 190)
20496	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 198)	GASSLQS (SEQ ID NO: 199)	QQSYDPPWT (SEQ ID NO: 200)

² CDR VL в Таблиці 2 визначаються по Кабат.

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить VH антитіла, зазначені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності з варіабельним важким ланцюгом (VH)

Антитіло	Амінокислотна послідовність VH (SEQ ID NO)
15461	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWF PWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:11)
20500	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWF PWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:21)
20501	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWF PWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:31)
20502	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQF PWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:464)
20502,1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQF PWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:41)
22208	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNWF DPWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:51)
15462	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLN WGQGTMTTVSS (SEQ ID NO:61)
22213	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYWGWIQPPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVLN VWGQGTMTTVSS (SEQ ID NO:71)
15465	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSISADF DLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO:81)
20506	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTASGGSIHGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSISADF DLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO:91)
15483	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAF DPWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:101)
20513	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAF DPWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:111)
22216	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIY YSGSTYYNPSLRSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAF FDPWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:121)
15489	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSS GSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGQYAAPDYG MDVWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:131)
20516	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYSS GSTSYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLYAAPDYG LDVWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:141)
15472	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGHYDL VGRYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:151)
15503	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGFRLN YWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:161)
15495	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTASYAQKFQGRVTITADESTAYMELSSLRSEDVAVYYCARQQYDGRRYF GLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO:171)

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності з варіабельним важким ланцюгом (VH)

Антитіло	Амінокислотна послідовність VH (SEQ ID NO)
15478	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARGGPWFDPW GGGTLVTVSS (SEQ ID NO:181)
15441	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTSYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDFAVYYCAKPSLATMLA FDIWGGQTMVTVSS (SEQ ID NO:191)
20496	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIL VSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADFAVYYCARAVSFLDVWG QGTMVIVSS (SEQ ID NO:201)

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить VL антитіла, зазначені в Таблиці 4.

5

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності варіабельного легкого ланцюга (VL)

Антитіло	Амінокислотна послідовність VL (SEQ ID NO)
15461	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:12)
20500	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22)
20501	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32)
20502 і 20502,1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:42)
22208	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASAR VTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:52)
15462	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:62)
22213	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRLLIYDAVS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:72)
15465	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:82)
20506	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAHTFPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:92)
15483	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:102)
20513	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:112)
22216	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSLH SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQDNSYPYTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:122)

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності варіабельного легкого ланцюга (VL)

Антитіло	Амінокислотна послідовність VL (SEQ ID NO)
15489	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:132)
20516	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:142)
15472	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQLYSLPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:152)
15503	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQATSYPWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:162)
15495	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYSASTR ATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQVNVWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:172)
15478	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:182)
15441	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPRFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:192)
20496	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYDPPWPFTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:202)

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить VH і VL антитіла, перерахованого в Таблицях 3 та 4 (тобто VH антитіла, зазначеного в Таблиці 3, і VL того ж антитіла, перераховані в Таблиці 4).

5

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить каркасні ділянки VH антитіла, зазначеного в Таблиці 5.

Таблиця 5

Амінокислотні послідовності FR VH ⁴

Антитіло	FR1 VH (SEQ ID NO:)	FR2 VH (SEQ ID NO:)	FR3 VH (SEQ ID NO:)	FR4 VH (SEQ ID NO:)
15461	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO:205)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 206)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO:207)	WGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO:208)
20500	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 215)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 216)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 217)	WGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO: 218)
20501	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 225)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 226)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 227)	WGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO: 228)
20502	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 465)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 466)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 467)	WGQGTLLTVVSS (SEQ ID NO: 468)
20502,1	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 235)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 236)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 237)	WGQGILTVVSS (SEQ ID NO: 238)
22208	QLQLQESGPGLVKP	WIRQPPGKGLEWIG	RVTMSVDTSKNQFS	WGQGTLLTVVSS

Амінокислотні послідовності FR VH ⁴

Антитіло	FR1 VH (SEQ ID NO:)	FR2 VH (SEQ ID NO:)	FR3 VH (SEQ ID NO:)	FR4 VH (SEQ ID NO:)
	SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 245)	(SEQ ID NO: 246)	LKLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 247)	(SEQ ID NO: 248)
15462	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 255)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 256)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 257)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 258)
22213	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 265)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 266)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 267)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 268)
15465	QVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 275)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 276)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 277)	WGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 278)
20506	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTASG (SEQ ID NO: 285)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 286)	RVTMSVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 287)	WGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 288)
15483	QVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 295)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 296)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 297)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 298)
20513	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 305)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 306)	RVTMSVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 307)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 308)
22216	QVQLQESGPGLVKP SQTLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 315)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 316)	RVTMSVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 317)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 318)
15489	QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 325)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 326)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 327)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 328)
20516	QVQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 335)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 336)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 337)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 338)
15472	EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASG (SEQ ID NO: 345)	WVRQAPGKGLEWV S (SEQ ID NO: 346)	RFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 347)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 348)
15503	EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASG (SEQ ID NO: 355)	WVRQAPGKGLEWV S (SEQ ID NO: 356)	RFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 357)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 358)
15495	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCASG (SEQ ID NO: 365)	WVRQAPGQGLEWM G (SEQ ID NO: 366)	RVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDVAVYY C (SEQ ID NO: 367)	WGRGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 368)
15478	QVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCASG (SEQ ID NO: 375)	WVRQAPGQGLEWM G (SEQ ID NO: 376)	RVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDVAVYY C (SEQ ID NO: 377)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 378)
15441	EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASG (SEQ ID NO: 385)	WVRQAPGKGLEWV S (SEQ ID NO: 386)	RFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYY C (SEQ ID NO: 387)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 388)
20496	QLQLQESGPGLVKP SETLSLTCTVSG (SEQ ID NO: 395)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 396)	RVTISVDTSKNQFSL KLSSVTAADTAVYY C (SEQ ID NO: 397)	WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 398)

⁴ Каркасні ділянки VH, описані в Таблиці 5, визначаються на основі меж системи нумерації по Кабат для CDR. Іншими словами, CDR VH визначаються за допомогою Кабат, а каркасні ділянки являють собою амінокислотні залишки, що оточують CDR в варіабельній ділянці в форматі FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4.

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий

фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить каркасні ділянки VL антитіла, зазначеного в Таблиці 6.

Таблиця 6

Амінокислотні послідовності FR VL ³

Антитіло	FR1 VL (SEQ ID NO:)	FR2 VL (SEQ ID NO:)	FR3 VL (SEQ ID NO:)	FR4 VL (SEQ ID NO:)
15461	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO: 209)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 210)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 211)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 212)
20500	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO: 219)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 220)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 221)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 222)
20501	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO: 229)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 230)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 231)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 232)
20502 і 20502,1	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO: 239)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 240)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 241)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 242)
22208	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO:249)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 250)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 251)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 252)
15462	EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSC (SEQ ID NO: 259)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 260)	GIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYY C (SEQ ID NO: 261)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 262)
22213	EIVLTQSPGTLSLSPGE RATLSC (SEQ ID NO: 269)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 270)	GIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYY C (SEQ ID NO: 271)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 272)
15465	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 279)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 280)	GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYY C (SEQ ID NO: 281)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 282)
20506	DIQMTQSPSSVSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 289)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 290)	GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYY C (SEQ ID NO: 291)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 292)
15483	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 299)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 300)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 301)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 302)
20513	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 309)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 310)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 311)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 312)
22216	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 319)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 320)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 321)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 322)
15489	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 329)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 330)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 331)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 332)
20516	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 339)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 340)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 341)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 342)
15472	DIQMTQSPSSLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 349)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 350)	GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYY C (SEQ ID NO: 351)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 352)
15503	DIQLTQSPSSVSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 359)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 360)	GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYY C (SEQ ID NO: 361)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 362)
15495	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSC (SEQ ID NO: 369)	WYQQKPGQAPRL LIY (SEQ ID NO: 370)	GIPARFSGSGSGTEF TLTISSLQSEDAVYY C (SEQ ID NO: 371)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 372)

Таблиця 6

Амінокислотні послідовності FR VL ³

Антитіло	FR1 VL (SEQ ID NO:)	FR2 VL (SEQ ID NO:)	FR3 VL (SEQ ID NO:)	FR4 VL (SEQ ID NO:)
15478	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 379)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 380)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 381)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 382)
15441	DIQMTQSPSTLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 389)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 390)	GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDFFATYY C (SEQ ID NO: 391)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 392)
20496	DIQMTQSPSSLSASVG DRVITC (SEQ ID NO: 399)	WYQQKPGKAPKLL IY (SEQ ID NO: 400)	GVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYY C (SEQ ID NO: 401)	FGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 402)

³ Каркасні ділянки VL, описані в Таблиці 6, визначаються на основі меж системи нумерації по Кабат для CDR. Іншими словами, CDR VL визначаються за допомогою Кабат, а каркасні ділянки являють собою амінокислотні залишки, що оточують CDR в варіабельній ділянці в форматі FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містять чотири каркасні ділянки VH і чотири каркасні ділянки VL антитіла, перерахованих в Таблицях 5 та 6 (тобто чотири каркасних ділянки VH антитіла, зазначеного в Таблиці 5, і чотири каркасних ділянки VL того ж антитіла, зазначеного в Таблиці 6.)

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить послідовність важкого ланцюга антитіла, зазначеного в Таблиці 7.

Таблиця 7

Повнорозмірні амінокислотні послідовності важкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність важкого ланцюга (SEQ ID NO)
15461	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNW FDPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:13)
20500	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNW FDPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:23)
20501	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNW LDPWGQGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

Повнорозмірні амінокислотні послідовності важкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність важкого ланцюга (SEQ ID NO)
	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:33)
20502	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQ FDPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:469)
20502,1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPNQF DPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:43)
22208	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIKSGSHYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYPN WFDPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:53)
15462	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVL NWVGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63)
22213	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGSYTTVL NWVGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:73)
15465	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISADF DLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN

Повнорозмірні амінокислотні послідовності важкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність важкого ланцюга (SEQ ID NO)
	VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:83)
20506	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTASGGSSISHGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLKSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARESSTISAD FDLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:93)
15483	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEAF DPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:103)
20513	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEA FDPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:113)
22216	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISDGSYYWSWIRQHPGKGLEWIGNI YYSGSTYYNPSLRSRTMSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGLSTIDEA FDPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:123)
15489	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGIYIS SGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGQYAAPD YGMVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:133)
20516	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIISYYWGWIRQPPGKGLEWIGIYISS GSTSYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGSGLYAAPDY GLDVWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:143)

Повнорозмірні амінокислотні послідовності важкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність важкого ланцюга (SEQ ID NO)
15472	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAGHYD LVGRYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:153)
15503	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGFRLN YWGGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:163)
15495	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARQQYDGRR YFGLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:173)
15478	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGGPWFDP WGQGTTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:183)
15441	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS GSGGSTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSLATML AFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:193)
20496	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSVYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIL VSGSTYYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARAVSFLDW GQGTMTVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:203)

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить послідовність легкого ланцюга антитіла, яку наведено у Таблиці 8.

Таблиця 8

Повнорозмірні амінокислотні послідовності легкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність легкого ланцюга (SEQ ID NO)
15461	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:14)
20500	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:24)
20501	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:34)
20502 і 20502,1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:44)
22208	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASA RVTGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHSFPFTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:54)
15462	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:64)
22213	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSHLAWYQQKPGQAPRLLIYDAVS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAASYPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:74)
15465	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAHTFPTYFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:84)
20506	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAHTFPTYFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:94)
15483	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQDNSYPPTYFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:104)
20513	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSL

Повнорозмірні амінокислотні послідовності легкого ланцюга

Антитіло	Повнорозмірна амінокислотна послідовність легкого ланцюга (SEQ ID NO)
	ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:114)
22216	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYEASSL HSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSYPYTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:124)
15489	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:134)
20516	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQDNSFPFTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:144)
15472	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLYSLPPTFGGGKTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:154)
15503	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQATSYPPWTFGGGKTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO:164)
15495	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYSAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQVNVWPPTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:174)
15478	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPPTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:184)
15441	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKSYPRTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:194)
20496	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYDPPWTFGGGKTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:204)

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з B7-H4 людини і містить послідовність важкого ланцюга і послідовність легкого ланцюга антитіла, перерахованого в Таблицях 7 і 8 (тобто послідовність важкого ланцюга антитіла перераховано в Таблиці 7, а послідовність легкого ланцюга того ж антитіла наведено в Таблиці 8).

ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 85 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 90 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 90 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ та/або опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 95 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 95 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 96 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 96 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 97 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 97 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 98 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 98 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, зв'язуються з В7-Н4 людини, містять шість CDR антитіла, перерахованих в Таблицях 1 і 2 (тобто три CDR VH антитіла, перерахованих в Таблиці 1, і три CDR VL одного і того ж антитіла, перераховані в Таблиці 2), містять VH, що містить послідовність щонайменше на 99 % ідентичну послідовності VH того ж антитіла в Таблиці 3, і VL, що містить послідовність щонайменше на 99 % ідентичну послідовності VL послідовність того ж антитіла в Таблиці 4, збільшує проліферацію Т-клітин, збільшує продукцію ІФН γ і опосередковує активність АЗКЦ проти В7-Н4-експресуючих клітин.

У певних аспектах антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, можуть бути описані тільки його VL-доменом або тільки його VH-доменом або тільки його 3 CDR VL або тільки його 3 CDR VH. Див., наприклад, Rader C et al., (1998) PNAS 95: 8910-8915, який включений в цей опис як посилання у всій своїй повноті і описує гуманізацію мишачого анти- $\alpha\beta 3$ -антитіла шляхом ідентифікації комплементарного легкого ланцюга або важкого ланцюга, відповідно, з бібліотеки легкого або важкого ланцюга людини, що призводить до гуманізованих варіантів антитіла, які мають афінність як високу або більш високу, ніж афінність вихідного антитіла. Див. також Clackson T et al., (1991) Nature 352: 624-628, який включений в цей документ за допомогою посилання у всій своїй повноті, яка описує способи

отримання антитіл, які зв'язують специфічний антиген, з використанням конкретного домену VL (або домену VH) і скринінгу бібліотеки для комплементарних варіабельних доменів. Скринінг зробив 14 нових партнерів для конкретного домену VH і 13 нових партнерів для конкретного домену VL, які були сильними сполучними, як визначено методом ІФА. Див. також Kim SJ & Hong HJ, (2007) J Microbiol 45: 572-577, який повністю включений в цей опис за допомогою посилання, що описує способи отримання антитіл, які зв'язують специфічний антиген, з використанням конкретного домену VH і скринінгу бібліотеки (наприклад, бібліотеки VL людини) на наявність комплементарних доменів VL; обрані домени VL, в свою чергу, можуть використовуватися для направлення вибору додаткових комплементарних (наприклад, людських) доменів VH.

У певних аспектах CDR антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента можна визначати за схемою нумерації Хотіа, яка відноситься до розташування структурних петель імуноглобуліну (див., наприклад, Chothia C & Lesk AM, (1987), J. Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B et al., (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C et al., (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A et al., (1990) J Mol Biol 215 (1): 175-82; і пат. США № 7709226). Як правило, при використанні угоди про нумерацію по Кабат петля CDR-H1 по Хотіа присутня в амінокислотах важкого ланцюга 26-32, 33 або 34, петля CDR-H2 по Хотіа присутня в амінокислотах важкого ланцюга 52-56, і петля CDR-H3 по Хотіа присутня в амінокислотах важкого ланцюга з 95 по 102, в той час як петля CDR-L1 по Хотіа присутня в амінокислотах легкого ланцюга 24-34, петля CDR-L2 по Хотіа присутня в амінокислотах легкого ланцюга від 50 до 56 і петля CDR-L3 по Хотіа присутня в амінокислотах легкого ланцюга 89-97. Кінець петлі CDR-H1 по Хотіа при нумерації з використанням угоди про нумерацію по Кабат варіюється між H32 і H34 в залежності від довжини петлі (це пов'язано з тим, що схема нумерації по Кабат розміщує вставки в H35A і H35B; якщо ні 35A, ні 35B не присутні, петля закінчується на 32, якщо присутній тільки 35A, петля закінчується на 33, якщо присутні обидві 35A і 35B, петля закінчується на 34).

У певних аспектах в цьому документі представлено антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і містять CDR VH і VL антитіла по Хотіа, перераховані в Таблицях 3 та 4. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять один або більше CDR, в яких CDR по Хотіа і Кабат мають однакову амінокислотну послідовність. В окремих випадках здійснення в цьому документі представлено антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і містять комбінації CDR по Кабат і CDR по Хотіа.

У певних аспектах CDR антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента можуть бути визначені відповідно до системи нумерації IMGT, як описано в Lefranc MP, (1999) Immunologist 7: 132-136 and Lefranc MP et al., (1999) Nucleic Acids Res 27: 209-212. Згідно зі схемою нумерації IMGT, VH-CDR1 знаходиться в положеннях з 26 по 35, VH-CDR2 знаходиться в положеннях з 51 по 57, VH-CDR3 знаходиться в положеннях з 93 по 102, VL-CDR1 знаходиться в положеннях з 27 по 32, VL-CDR2 знаходиться в положеннях з 50 по 52, і VL-CDR3 знаходиться в положеннях з 89 по 97. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і включають в себе CDR VH і VL антитіла по IMGT, перерахованого, наприклад, в Таблицях 3 і 4, наприклад, як описано в Lefranc MP (1999) вище і Lefranc MP et al. (1999) вище).

У певних аспектах CDR антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента можуть бути визначені відповідно до MacCallum RM et al., (1996) J Mol Biol 262: 732-745. Див. також, наприклад, Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," в Antibody Engineering, Kontermann and Dübel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Берлін (2001). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і містять CDR VH і VL антитіла, перерахованого в Таблицях 3 та 4, як визначено способом по MacCallum RM et al.

У певних аспектах CDR антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента можна визначати згідно зі схемою нумерації AbM, яка відноситься до гіперваріабельним ділянкам AbM, які представляють собою компроміс між CDR по Кабат і структурними петлями по Хотіа, і використовуються програмним забезпеченням для моделювання антитіл AbM Oxford Molecular (Oxford Molecular Group, Inc.). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і містять CDR VH і VL антитіла, перерахованого в Таблицях 3 та 4, як визначено схемою нумерації AbM.

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіла, які містять важкий ланцюг і

легкий ланцюг. Що стосується важкого ланцюга, в конкретному варіанті здійснення цього винаходу, важкий ланцюг антитіла, описаного в цьому документі, може являти собою важкий ланцюг альфа (α), дельта (δ), епсилон (ϵ), гама (γ) або мю (μ). В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, важкий ланцюг описаного антитіла може містити важкий ланцюг альфа (α), дельта (δ), епсилон (ϵ), гама (γ) або мю (μ) людини. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить важкий ланцюг, при цьому амінокислотна послідовність домену VH містить амінокислотну послідовність, представлену в Таблиці 3, і при цьому константна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність константної ділянки важкого ланцюга гама (γ) людини. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке специфічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить важкий ланцюг, при цьому амінокислотна послідовність домену VH містить послідовність, представлену в Таблиці 3, і при цьому константна ділянка важкого ланцюга містить амінокислоту важкого ланцюга людини, описану в цьому документі або відому в цій галузі техніки. Необмежуючі приклади послідовностей константної ділянки людини були описані в цій галузі техніки, наприклад, див. пат. США № 5693780 та Kabat EA et al. (1991) вище.

Що стосується легкого ланцюга, в конкретному варіанті здійснення цього винаходу, легкий ланцюг антитіла, описаного в цьому документі, являє собою легкий ланцюг каппа. Константна ділянка легкого ланцюга каппа людини може містити наступну амінокислотну послідовність:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:405).

Константна ділянка легкого ланцюга каппа людини може кодуватися наступною нуклеотидною послідовністю:

CGGACCGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG
GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC
ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG
CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GT (SEQ ID NO:406).

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, легкий ланцюг антитіла, описаного в цьому документі, являє собою легкий ланцюг лямбда. У ще одному конкретному варіанті здійснення цього винаходу, легкий ланцюг антитіла, описаного в цьому документі, являє собою легкий ланцюг каппа людини або легкий ланцюг лямбда людини. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке імуноспецифічно зв'язується з поліпептидом B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить легкий ланцюг, в якому амінокислотна послідовність домена VL містить послідовність, наведену в Таблиці 4, і при цьому константна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність константної ділянки легкого ланцюга каппа людини. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить легкий ланцюг, в якому амінокислотна послідовність домену VL містить послідовність, наведену в Таблиці 4, і в якій константна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність константної ділянки легкого ланцюга лямбда людини. В конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить легкий ланцюг, в якому амінокислотна послідовність домену VL містить послідовність, наведену в Таблиці 4, і в якій константна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність константної ділянки легкого ланцюга каппа і лямбда людини. Необмежуючі приклади послідовностей константної ділянки людини були описані в цій галузі техніки, наприклад, див. пат. США № 5693780 та Kabat EA et al. (1991) вище.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в даному документі, яке імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VH і домен VL, що містить будь-яку амінокислотну послідовність, описану в цьому документі, і при цьому константні ділянки містять амінокислоту послідовності константних ділянок молекули імуноглобуліну IgG, IgE, IgM, IgD, IgA або IgY або молекули імуноглобуліну IgG, IgE, IgM, IgD, IgA або IgY людини. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло, описане в цьому документі, яке імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VH і домен VL, що містить будь-яку амінокислотну послідовність, описану в цьому документі, і при цьому константні ділянки містять амінокислотні послідовності константних ділянок молекули імуноглобуліну IgG, IgE, IgM, IgD, IgA або IgY будь-якого класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) або молекули імуноглобуліну будь-якого

підкласу (наприклад, IgG2a і IgG2b). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, константні ділянки містять амінокислотні послідовності константних ділянок молекули імуноглобуліну IgG, IgE, IgM, IgD, IgA або IgY людини будь-якого класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, і IgA2) або молекули імуноглобуліну будь-якого підкласу (наприклад, IgG2a і IgG2b).

Константна ділянка важкого ланцюга IgG1 людини може містити наступну амінокислотну послідовність:

```
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 407).
```

Константна ділянка важкого ланцюга IgG 1 людини може кодуватися наступною нуклеотидною послідовністю:

```
GCCTCCACCAAGGGCCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT
CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG
TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC
CACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC
CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGT
GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA. (SEQ ID NO: 408)
```

Необмежуючі приклади константних ділянок людини описані в цій галузі техніки, наприклад, див. Kabat EA et al., (1991) вище.

В окремих випадках здійснення цього винаходу, одну, дві або більше мутацій (наприклад, амінокислотні заміни) вводять в Fc ділянки антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаного в цьому документі (наприклад, домен CH2 (залишки 231-340 IgG 1 людини) та/або домен CH3 (залишки 341-447 людського IgG1) та/або шарнірна ділянка з нумерацією відповідно до системи нумерації по Кабат (наприклад, індекс ЄС в Кабат)) для зміни одного або більше функціональних властивостей антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, такого як період напівжиття в сироватці, фіксації комплементу, зв'язування з Fc рецептора та/або антиген-залежною клітинною цитотоксичністю.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, одну, дві або більше мутацій (наприклад, амінокислотних заміни) вводять в шарнірну ділянку Fc ділянки (домен CH1) так, що кількість залишків цистеїну в шарнірній ділянці змінюється (наприклад, збільшується або зменшується) як описано, наприклад, в пат. США № 5677425. Кількість залишків цистеїну в шарнірній ділянці домену CH1 може бути змінено, наприклад, для полегшення збирання легкого і важкого ланцюгів або для зміни (наприклад, збільшення або зменшення) стабільності антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, одну, дві або більше мутацій (наприклад, амінокислотні заміни) вводять в Fc ділянки антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаного в цьому документі (наприклад, домен CH2 (залишки 231-340 IgG1 людини), та/або домен CH3 (залишки 341-447 IgG1 людини) та/або шарнірна ділянка з нумерацією відповідно до системи нумерації по Кабат (наприклад, індекс ЄС по Кабат)) для збільшення або зменшення афінності антитіла або його антиген-зв'язуючого фрагмента для Fc-рецептора (наприклад, активованого Fc-рецептора) на поверхні ефektorної клітини. Мутації в Fc ділянки, які зменшують або збільшують афінність до Fc-рецептора, і способи введення таких мутацій в Fc-рецептор або його фрагмент відомі фахівцям в цій галузі техніки. Приклади мутацій в Fc-рецепторі, які можуть бути зроблені для зміни афінності антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента до Fc-рецептора, описані, наприклад, в Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186, пат. США № 6737056 та міжнародні публікації № WO 02/060919; WO 98/23289; і WO 97/34631,

які включено в цей документ за допомогою посилання.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу одну, дві або більше амінокислотних мутацій (тобто замін, вставок або делецій) вводять в константний домен IgG або його FcRn-зв'язуючий фрагмент (переважно фрагмент домену Fc або шарнірний-Fc) для зміни (наприклад, зменшити або збільшити) періоду напівжиття антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента *in vivo*. Див., наприклад, міжнародні публікації № WO 02/060919; WO 98/23289; і WO 97/34631; і пат. США № 5869046, 6121022, 6277375 та 6165745 наведені приклади мутацій, які змінюють (наприклад, зменшують або збільшують) період напівжиття антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента *in vivo*. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, одну, дві або більше амінокислотних мутацій (тобто замін, вставок або делецій) вводять в константний домен IgG або його FcRn-зв'язуючий фрагмент (переважно фрагмент домену Fc або шарнірний-Fc) для зменшення періоду напівжиття антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента *in vivo*. В інших варіантах здійснення цього винаходу, одну, дві або більше амінокислотних мутацій (тобто замін, вставок або делецій) вводять в константний домен IgG або його FcRn-зв'язуючий фрагмент (переважно фрагмент домену Fc або шарнірний-Fc) для збільшення періоду напівжиття антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента *in vivo*. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можуть мати одну або більше амінокислотних мутацій (наприклад, замін) у другому константному (CH2) домені (залишки 231-340 IgG1 людини) та/або в третьому константному (CH3) домені (залишки 341-447 IgG1 людини) з нумерацією відповідно до індексу ЄС по Кабат (Kabat EA et al., (1991) вище). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, константна ділянка IgG1 містить заміну метіоніну (M) на тирозин (Y) в положенні 252, заміну серину (S) на треонін (T) в положенні 254, і заміну треоніну (T) на глутамінову кислоту (E) в положенні 256, пронумеровані відповідно до індексу ЄС по Кабат. Див., наприклад, пат. № 7658921, який включено в цей документ за допомогою посилання. Було показано, що цей тип мутантного IgG, який називають "YTE мутантом", демонструє чотириразове збільшення періоду напівжиття в порівнянні з версіями дикого типу того ж антитіла (див. Dall'Acqua WF et al., (2006) J Biol Chem. 281: 23514-24). В деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять константний домен IgG, що містить одну, дві, три або більше амінокислотних замін амінокислотних залишків в положеннях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389, і 428-436, пронумерованих відповідно до індексу ЄС по Кабат.

У додатковому варіанті здійснення цього винаходу, одну, дві або більше амінокислотних замін вводять в Fc ділянку константного домену IgG, щоб змінити ефекторну функцію(її) антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента. Наприклад, одна або більше амінокислот, обраних з амінокислотних залишків 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 і 322, пронумерованих відповідно до індексу ЄС по Кабат, можуть бути замінені іншим амінокислотним залишком, так що антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент мають змінену афінність до ефекторного ліганду, але зберігають антигензв'язуючу здатність вихідного антитіла. Ефекторний ліганд, до якого змінюється афінність, може являти собою, наприклад, Fc рецептор або C1 компонент комплементу. Цей підхід більш докладно описано в пат. США № 5624821 та 5648260. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, делеція або інактивація (за допомогою точкових мутацій або інших засобів) домену константної ділянки може знижувати зв'язування Fc-рецептора циркулюючого антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, тим самим збільшуючи локалізацію пухлини. Див., наприклад, пат. № 5585097 та 8591886 для опису мутацій, які видаляють або інактивують константний домен і тим самим збільшують локалізацію пухлини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, одна чи більше амінокислотних замін можуть бути введені в Fc ділянку для видалення потенційних сайтів глікозилювання в Fc ділянці, які можуть знижувати зв'язування з Fc рецептором (див., наприклад, Shields RL et al., (2001) J Biol Chem 276: 6591-604).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, одна чи більше амінокислот, обраних з амінокислотних залишків 329, 331 і 322 в константній ділянці, пронумерованих відповідно до індексу ЄС по Кабат, можуть бути замінені іншим амінокислотним залишком, так що антитіло або його антиген-зв'язуючий фрагмент мають змінене зв'язування C1q та/або знижену або анульовану цитотоксичність, що залежить від комплементу (CDC). Цей підхід більш докладно описано в пат. США № 6194551 (Idusogie et al.). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, один або більше амінокислотних залишків в амінокислотних положеннях з 231 по 238 в N-кінцевій ділянці домену CH2 змінені, щоб тим самим змінити здатність антитіла фіксувати комплемент. Цей підхід описано далі в міжнародній публікації № WO 94/29351. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, Fc ділянку модифікують для збільшення здатності антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента опосередковувати антитілозалежну клітинну

цитотоксичність (АЗКЦ) та/або для збільшення спорідненості антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента до Fc рецептора шляхом мутації однієї або більше амінокислот (наприклад, шляхом введення амінокислотних замін) в наступних положеннях: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 або 439, пронумеровані відповідно до індексу ЕС по Кабат. Цей підхід описано далі в міжнародній публікації № WO 00/42072.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, містять константний домен IgG1 з мутацією (наприклад, заміщенням) в положенні 267, 328 або їх комбінацією, пронумерованою відповідно до індексу ЕС по Кабат. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, містять константний домен IgG1 з мутацією (наприклад, заміщенням), обраною з групи, що складається з S267E, L328F і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, містять константний домен IgG1 з мутацією S267E/L328F (наприклад, заміщенням). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, що містять константний домен IgG1 з мутацією S267E/L328F (наприклад, заміщення), мають підвищену афінність зв'язування з Fc γ RIIA, Fc γ RIIB або Fc γ RIIA і Fc γ RIIB.

Повідомлялося, що антитіла зі зниженим вмістом фукози мають підвищену афінність до Fc рецепторів, таким як, наприклад, Fc γ RIIA. Відповідно, в окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, маєть знижений вміст фукози або позбавлені фукози (тобто є "афукозильованими"). Такі антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можуть бути отримані з використанням методик, відомих фахівцеві в цій галузі техніки. Наприклад, вони можуть бути експресовані в клітинах з дефіцитом або відсутністю здатності до фукозилування. У конкретному прикладі клітинні лінії з нокаутом обох алелей α 1,6-фукозилтрансферази можна використовувати для отримання антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів зі зниженим вмістом фукози. Система Potelligent® (Lonza) є прикладом такої системи, яку можна використовувати для отримання антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів зі зниженим вмістом фукози. Альтернативно, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти зі зниженим вмістом фукози або без вмісту фукози можуть бути отримані, наприклад, шляхом: (i) культивування клітин в умовах, які запобігають або зменшують фукозилування; (ii) посттрансляційного видалення фукози (наприклад, за допомогою ферменту фукозидази); (iii) посттрансляційного додавання бажаного вуглевода, наприклад, після рекомбінантної експресії неглікозильованого глікопротеїну; або (iv) очищення глікопротеїну з метою відбору антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, які не є фукозильованими. Див., наприклад, Longmore GD & Schachter H (1982) Carbohydr Res 100: 365-92 and Imai-Nishiya H et al., (2007) BMC Biotechnol.7:84 для способів отримання їх антитіл без вмісту фукози або зі зниженим вмістом фукози. Див. також приклад 8 в цьому документі, що описує отримання афукозильованих антитіл B7-H4.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло B7-H4 або його антигензв'язуючий фрагмент мають підвищену активність АЗКЦ *in vitro* в порівнянні з фукозильованими антитілами B7-H4 або їх антигензв'язуючими фрагментами, що мають однакову амінокислотну послідовність. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильовані антитіла B7-H4 або їх антигензв'язуючі фрагменти викликають специфічний лізис, який становить щонайменше 10, щонайменше 15, щонайменше 20, щонайменше 25, щонайменше 30, щонайменше 35, щонайменше 40, щонайменше 45, щонайменше 50, щонайменше 60, щонайменше 65, щонайменше 70 або щонайменше на 75 процентних пунктів більше, ніж специфічний лізис з фукозильованими антитілами B7-H4.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло B7-H4 або його антигензв'язуючий фрагмент мають підвищену афінність до Fc-гама RIIIA в порівнянні з фукозильованими антитілами B7-H4 або їх антигензв'язуючими фрагментами, що мають однакову амінокислотну послідовність. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афукозильовані антитіла B7-H4 або їх антигензв'язуючі фрагменти зв'язуються з Fc-гама RIIIA щонайменше в 2 рази, щонайменше в 3 рази, щонайменше в 4 рази, щонайменше в 5 разів, щонайменше в 7 разів, щонайменше в 10 разів, щонайменше в 12 разів, щонайменше в 15 разів, щонайменше в 17 разів або щонайменше в 20 разів більшою афінністю, ніж у фукозильованих антитіл B7-H4 або їх антигензв'язуючих фрагментів. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, афінність до Fc-гама RIIIA визначають з використанням поверхневого плазмонного резонансу. В деяких

варіантах здійснення цього винаходу, Fc-гама RIIIA обраний з Fc-гама RIIIA (V158) і Fc-гама RIIIA (F158). В деяких варіантах здійснення цього винаходу, Fc-гама RIIIA являє собою Fc-гама RIIIA (V158).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, присутність фукози може бути визначено способом, що включає високоефективну рідинну хроматографію (BEPX), капілярний електрофорез або мас-спектрометрію MALDI-TOF.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент (i) містить послідовності CDR 20502 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 458-463), послідовності VH і VL 20502 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 464 і 42 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 20502 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 469 і 44 відповідно) і (ii) є афукозильованими.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, композиція містить антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які (i) містять послідовності CDR 20502 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 458-463), послідовності VH і VL 20502 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 464 і 42 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 20502 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 469 і 44 відповідно) і (ii) є афукозильованими, наприклад, при цьому щонайменше 95 % антитіл в композиції є афукозильованими або в яких фукозилування не виявлено в композиції.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент (i) містить послідовності CDR 20502.1 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 35-40), послідовності VH і VL 20502.1 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 41 і 42 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 20502.1 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 43 і 44 відповідно) і (ii) є афукозильованими.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, композиція містить антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які (i) містять послідовності CDR 20502.1 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 35-40), послідовності VH і VL 20502.1 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 41 і 42 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 20502.1 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 43 і 44 відповідно) і (ii) є афукозильованими, наприклад, при цьому щонайменше 95 % антитіл в композиції є афукозильованими або в яких фукозилування не виявлено в композиції.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент (i) містить послідовності CDR 22213 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 65-70), послідовності VH і VL 22213 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 71 і 72 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 22213 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 73 і 74 відповідно) і (ii) є афукозильованими.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, композиція містить антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які (i) містять послідовності CDR 22213 (наприклад, амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 65-70), послідовності VH і VL 22213 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 71 і 72 відповідно) або послідовності важкого і легкого ланцюгів 22213 (амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 73 і 74 відповідно) і (ii) є афукозильованими, наприклад, при цьому щонайменше 95 % антитіл в композиції є афукозильованими або в яких фукозилування не виявлено в композиції.

Інженерні глікоформи можуть бути корисні для різних цілей, включаючи, але не обмежуючись ними, посилення або зменшення ефекторних функцій. Способи отримання сконструйованих глікоформ в антитілі або його антигензв'язуючому фрагменті, описані в цьому документі, включають, але не обмежуються описаними, наприклад, в Umaña P et al., (1999) Nat Biotechnol 17: 176-180; Davies J et al., (2001) Biotechnol Bioeng 74: 288-294; Shields RL et al., (2002) J Biol Chem 277: 26733-26740; Shinkawa T et al., (2003) J Biol Chem 278: 3466-3473; Niwa R et al., (2004) Clin Cancer Res 1: 6248-6255; Presta LG et al., (2002) Biochem Soc Trans 30: 487-490; Kanda Y et al., (2007) Glycobiology 17: 104-118, пат. США № 6602684; 6946292; і 7214775; патентні публікації США № 2007/0248600; 2007/0178551; 2008/0060092; і 2006/0253928; Міжнародні публікації № WO 00/61739; WO 01/292246; WO 02/311140; і WO 02/30954; Технології Potillegent™ (Biowa, Inc., Принстон, Нью-Джерсі); і технології гликозилування GlycoMAb® (Glycart biotechnology AG, Цюрих, Швейцарія). Див. також, наприклад, Ferrara C et al., (2006) Biotechnol Bioeng 93: 851-861; Міжнародна публікація № WO 07/039818; WO 12/130831; WO 99/054342; WO 03/011878; і WO 04/065540.

В окремих випадках здійснення цього винаходу, кожна з мутацій або модифікацій константної ділянки, описані в цьому документі, можуть бути введені в одну або обидві константні ділянки важкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі, мають дві константні ділянки важкого ланцюга.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять важкий ланцюг і легкий ланцюг, при цьому (i) важкий ланцюг містить домен VH, що містить амінокислотні послідовності CDR1 VH, CDR2 VL і CDR3 VL антитіла, перерахованого в Таблиці 1 (наприклад, SEQ ID NO: 458-460, 35-37 або 65-67); (ii) легкий ланцюг містить домен VL, що містить амінокислотні послідовності CDR1 VL, CDR2 VH і CDR3 VH того ж антитіла, перерахованого в Таблиці 2 (наприклад, SEQ ID NO: 461-463, 38-40 або 68-70); (iii); і важкий ланцюг додатково містить константний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність константного домену важкого ланцюга IgG1 людини (iv); легкий ланцюг додатково містить домен константного легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність константного домену легкого ланцюга каппа людини.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, людським B7-H4), містять важкий ланцюг і легкий ланцюг, при цьому (i) важкий ланцюг містить домен VH, що містить амінокислотну послідовність антитіла, зазначеного в Таблиці 3 (наприклад, SEQ ID NO: 464, 41 або 71); (ii) легкий ланцюг містить домен VL, що містить амінокислотну послідовність того ж антитіла, зазначеного в Таблиці 4 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 73); (iii); і важкий ланцюг додатково містить константний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність константного домену важкого ланцюга людського IgG1 (iv); легкий ланцюг додатково містить домен константного легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність константного домену легкого ланцюга каппа людини.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляє активність блокади Т-клітинної контрольної точки. Ілюстративні способи вимірювання активності блокади Т-клітинної контрольної точки представлено в прикладах 7 і 11. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), збільшує продукцію гама-інтерферону (ІФН γ) в Т-клітинах. Ілюстративні способи вимірювання продукції ІФН γ представлено в цьому документі в прикладах 7 і 11. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), збільшує проліферацію Т-клітин. Ілюстративні способи вимірювання проліферації Т-клітин представлено в цьому документі в Прикладі 7. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), збільшує проліферацію CD4 $^{+}$ Т-клітин. Ілюстративні способи вимірювання проліферації CD4 $^{+}$ Т-клітин представлено в цьому документі в Прикладі 7. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), збільшує проліферацію CD8 $^{+}$ Т-клітин. Ілюстративні способи вимірювання проліферації CD8 $^{+}$ Т-клітин представлено в цьому документі в Прикладі 7.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляє активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляє активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) в клітинних лініях з щонайменше 300000 молекул B7-H4 клітинної поверхні (наприклад, SK-BR-3 клітин). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляють активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) в клітинних лініях з щонайменше 100000 молекул B7-H4 клітинної поверхні (наприклад, HCC 1569 клітин). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляють активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) в клітинних лініях з щонайменше 50000 молекул B7-H4 клітинної поверхні (наприклад, ZR-75-1 клітин). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляють активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) в клітинних лініях з щонайменше 30000 молекул B7-H4 клітинної поверхні (наприклад, MDA-MB-468 клітин). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його

антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), проявляють активність антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ) в клітинних лініях з щонайменше 15000 молекул B7-H4 клітинної поверхні (наприклад, HCC1964 клітин). Ілюстративні способи вимірювання активності АЗКЦ представлено в цьому документі в Прикладі 13.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять каркасні ділянки (наприклад, каркасні ділянки домену VH та/або домену VL), які є каркасними ділянками людини або отримані з каркасних ділянок людини. Необмежуючі приклади каркасних ділянок людини описані в цій галузі техніки, наприклад, див. Kabat EA et al., (1991) вище. У певному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, містять каркасні ділянки (наприклад, каркасні ділянки домену VH та/або домену VL), які є каркасними ділянками приматів (наприклад, приматів відмінних від людини) або отримані від каркасних ділянок приматів (наприклад, приматів відмінних від людини).

В окремих випадках здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять одну, два або більше каркасних ділянок VH (FR), що мають амінокислотні послідовності, описані в цьому документі, для антитіла, представленого в Таблиці 5 вище (наприклад, SEQ ID NO: 465, 466, 467 та/або 469; SEQ ID NO: 235, 236, 237 та/або 238; або SEQ ID NO: 265, 266, 267 та/або 268). В деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять одну, два або більше каркасних ділянок VL (FR), що мають амінокислотні послідовності, описані в цьому документі, для антитіла, зазначеного в Таблиці 6 вище (наприклад, SEQ ID NO: 239, 240, 241 та/або 242 або SEQ ID NO: 269, 270, 271 та/або 272). В конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить один, два або більше каркасних ділянок VH, що мають амінокислотні послідовності, описані в цьому документі, для антитіла, зазначеного в Таблиці 5 вище, і одна, два або більше каркасних ділянок VL, що мають амінокислотні послідовності, описані в цьому документі, для того ж антитіла, зазначеного в Таблиці 6 вище (наприклад, (i) SEQ ID NO: 465, 466, 467 та/або 469 і SEQ ID NO: 239, 240, 241 та/або 242; (ii) SEQ ID NO: 235, 236, 237 та/або 238 і SEQ ID NO: 239, 240, 241 та/або 242 або (iii) SEQ ID NO: 265, 266, 267 та/або 268 і SEQ ID NO: 269, 270, 271 та/або 272).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять каркасні ділянки VH (FR), що мають щонайменше 70 %, по щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або, щонайменше 98 % ідентичності послідовностей з каркасними ділянками VH, описаними в цьому документі в Таблиці 5 вище. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять каркасні ділянки VL (FR), що мають щонайменше 70 %, по щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або, щонайменше 98 % ідентичності послідовностей з каркасними ділянками VL, описаними в цьому документі в Таблиці 6 вище. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які специфічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять каркасні ділянки VH (FR), що мають щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовностей з каркасними ділянками VH, описаними в цьому документі Таблиці 5, вище, і каркасні ділянки VL (FR), що мають щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовностей з каркасними ділянками VL, описаними в цьому документі Таблиці 6, вище.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VH, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю домену VH 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 464 або 71), при цьому антитіло містить CDR VH, які ідентичні CDR VH 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 458-460 або 65-67).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VL, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VL 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять CDR VL, які ідентичні CDR VL 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 461-463 або 68-70).

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять: (i) домен VH, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VH 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 464 або 71); і (ii) домен VL, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VL 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), при цьому антитіло містить CDR VH і CDR VL, які ідентичні CDR VH і CDR VL 20502 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 458-463 або SEQ ID NO: 65-70).

В іншому аспекті в цьому документі представлено антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які зв'язують той же епітоп B7-H4 (наприклад, епітоп B7-H4 людини), що і антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі (наприклад, 20502 або 22213).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VH, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VH 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 41 або 71), при цьому антитіло містить CDR VH, які ідентичні CDR VH 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 35-37 або 65-67).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містить домен VL, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VL 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять CDR VL, які ідентичні CDR VL 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 38-40 або 68-70).

В окремих варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), містять: (i) домен VH, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VH 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 41 або 71); і (ii) домен VL, що має щонайменше 70 %, щонайменше 75 %, щонайменше 80 % щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 98 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю домену VL 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), при цьому антитіло містить CDR VH і CDR VL, які ідентичні CDR VH і CDR VL 20502.1 або 22213 (наприклад, SEQ ID NO: 35-40 або SEQ ID NO: 65-70).

В іншому аспекті в цьому документі представлено антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які зв'язують той же епітоп B7-H4 (наприклад, епітоп B7-H4 людини), що і антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі (наприклад, 20502.1 або 22213).

Аналізи конкурентного зв'язування можна використовувати для визначення того, чи зв'язуються два антитіла з епітопами, що перекриваються. Конкурентне зв'язування може бути визначено в аналізі, в якому тестований імуноглобулін інгібує специфічне зв'язування еталонного антитіла із загальним антигеном, таким як B7-H4. Відомі численні типи аналізів конкурентного зв'язування, наприклад: твердофазний прямий або непрямий радіоімуноаналіз (PIA), твердофазний прямий чи непрямий імуноферментний аналіз (ІФА), аналіз сендвіч-конкуренції (див. Stahl C et al., (1983) *Methods Enzymol* 9:242- 253); твердофазний прямий біотин-авідин ІФА (див. Kirkland TN et al., (1986) *J Immunol* 137: 3614-9); твердофазний прямий

мічений аналіз, твердофазний прямий мічений сендвіч-аналіз (див. Harlow E & Lane D, (1988). *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); твердофазний PIA з прямою міткою з використанням мітки I-125 (див. Morel GA et al., (1988) *Mol Immunol* 25 (1): 7-15); твердофазний прямий біотин-авідин ІФА (Cheung RC et al., (1990) *Virology* 176: 546-52); і PIA з прямою міткою. (Moldenhauer G et al., (1990) *Scand J Immunol* 32: 77-82). Як правило, такий аналіз включає використання очищеного антигену (наприклад, B7-H4, такого як B7-H4 людини), зв'язаного з твердою поверхнею, або клітин, які мають будь-який з них, немічений тестовий імуноглобулін і мічений еталонний імуноглобулін. Конкурентне інгібування може бути виміряно шляхом визначення кількості мітки, зв'язаної з твердою поверхнею або клітинами в присутності тестованого імуноглобуліну. Зазвичай тестований імуноглобулін присутній в надлишку. Зазвичай, коли конкуруюче антитіло присутнє в надлишку, воно буде пригнічувати специфічне зв'язування еталонного антитіла із загальним антигеном щонайменше на 50-55 %, 55-60 %, 60-65 %, 65-70 %, 70-75 % або більше. Аналіз конкурентного зв'язування може бути налаштований у великій кількості різних форматів з використанням або міченого антигену, або міченого антитіла. У звичайній версії цього аналізу антиген іммобілізовано на 96-лунковому планшеті. Здатність немічених антитіл блокувати зв'язування мічених антитіл з антигеном потім вимірюють з використанням радіоактивних або ферментних міток. Для отримання додаткової інформації див., наприклад, Wagener C et al., (1983) *J Immunol* 130: 2308-2315; Wagener C et al., (1984) *J Immunol Methods* 68: 269-274; Kuroki M et al., (1990) *Cancer Res* 50: 4872-4879; Kuroki M et al., (1992) *Immunol Invest* 21: 523-538; Kuroki M et al., (1992) *Hybridoma* 11: 391-407 і *Antibodies: A Laboratory Manual*, Ed Harlow E & Lane D editors supra, pp. 386-389.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, конкурентний аналіз проводять з використанням поверхневого плазмонного резонансу (BIAcore®), наприклад, з використанням "тандемного підходу", такого як описаний в Abdiche YN et al., (2009) *Analytical Biochem* 386: 172-180, в результаті чого антиген B7-H4 мобілізують на поверхні чіпа, наприклад, сенсорного чіпа CM5 і анти-B7-H4 антитіло потім проганяють через чіп. Щоб визначити, чи конкурує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент з анти-B7-H4 антитілом, описаним в цьому документі, анти-B7-H4 антитіло спочатку наносять на поверхню чіпа для досягнення насичення, а потім додають потенційне конкуруюче антитіло. Зв'язування конкуруючого антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента може бути потім визначено і кількісно визначено щодо неконкурентного контролю.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, конкурентне зв'язування Fortebio Octet (наприклад, як описано в Прикладі 2 нижче) використовується для визначення того, що антитіло B7-H4 або його антигензв'язуючий фрагмент конкурентно інгібують зв'язування іншого антитіла B7-H4 або його антигензв'язуючого фрагмента з B7-H4.

В іншому аспекті в цьому документі представлено антитіла, які конкурентно інгібують (наприклад, в залежності від дози) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі (наприклад, 20502, 20502.1 або 22213), від зв'язування з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), як визначено з використанням аналізів, відомих фахівцям в цій галузі техніки або описаних в цьому документі (наприклад, конкурентні аналізи ІФА або аналіз масиву суспензій або поверхневого плазмонного резонансу).

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, який конкурентно інгібує (наприклад, в залежності від дози) зв'язування з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) антитіла, що містить домен VH, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 464, і домен VL, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 42.

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, який конкурентно інгібує (наприклад, в залежності від дози) зв'язування з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) антитіла, що містить домен VH, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 41, і домен VL, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 42.

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, який конкурентно інгібує (наприклад, в залежності від дози) зв'язування з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) антитіла, що містить домен VH, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 71, і домен VL, що має амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 72.

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який конкурентно інгібує (наприклад, в залежності від дози) зв'язування з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), причому антитіло містить (i) домен VH, що містить CDR1 VH, CDR2 VH і CDR3 VH, що мають амінокислотні послідовності CDR VH, перераховані в Таблиці 1; і (ii)

домен VL, що містить CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL, мають амінокислотні послідовності CDR, перераховані в Таблиці 2.

У конкретних аспектах в цьому документі представлено антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які імуноспецифічно зв'язуються з тим же епітопом B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), що і епітоп 20502, 20502.1 або 22213.

В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, імуноспецифічно зв'язуються з тим же епітопом B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), що і антитіло, що містить (i) домен VH, що містить CDR1 VH, CDR2 VH і CDR3 VH, що мають амінокислотні послідовності CDR, перерахованих в Таблиці 1, і (ii) домен VL, що містить CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL, що має амінокислотні послідовності CDR, перераховані в Таблиці 2.

У конкретному аспекті описаний в цьому документі антигензв'язуючий фрагмент, який імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), обраний з групи, що складається з Fab, Fab', F(ab')₂, і scFv, де Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv містять послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга і послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, як описано в цьому документі. Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv можуть бути отримані будь-яким способом, відомим фахівцям в цій галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись цим, розглянутий в розділі 5.3 нижче. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv додатково містять фрагмент, який продовжує період напівжиття антитіла *in vivo*. Фрагмент також називають "фрагмент, який продовжує період напівжиття". Може бути використаний будь-який фрагмент, відомий фахівцям в цій галузі техніки, для продовження періоду напівжиття Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv *in vivo*. Наприклад, фрагмент, який продовжує період напівжиття, може включати Fc-ділянку, полімер, альбумін або білок, що зв'язує альбумін, або сполуку. Полімер може містити природний або синтетичний, необов'язково заміщений прямий або розгалужений поліалкілен, поліалкенілен, поліоксилалкілен, полісахарид, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, полівініловий спирт, метоксиполіетиленгліколь, лактозу, амілозу, декстран, глікоген або їх похідне. Замісники можуть включати одну або більше гідрокси, метил або метоксигрупи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv можуть бути модифіковані шляхом додавання однієї або більше C-кінцевих амінокислот для приєднання фрагмента, що збільшує період напівжиття. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фрагмент, що збільшує період напівжиття являє собою поліетиленгліколь або людський сироватковий альбумін. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, Fab, Fab', F(ab')₂ або scFv зливаються з Fc ділянкою.

Анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент можуть бути злиті або кон'юговані (наприклад, ковалентно або нековалентно зв'язані) з детектуємою міткою або речовиною. Приклади міток або речовин, що виявляються, включають ферментні мітки, такі як глюкозооксидаза; радіоізотопи, такі як йод (125I, 121I), вуглець (14C), сірка (35S), тритій (3H), індій (121In) і технецій (99Tc); люмінесцентні мітки, такі як люмінол; і флуоресцентні мітки, такі як флуоресцеїн і родамін, і біотин. Такі мічені антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можна використовувати для виявлення білка B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). Див., наприклад, розділ 5.5.2, нижче.

Виробництво антитіл

Антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), можуть бути отримані будь-яким способом, відомим в цій галузі техніки, для синтезу антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів, наприклад, хімічним синтезом або методами рекомбінантної експресії. Способи, описані в цьому документі, використовують, якщо не вказано інше, загальноприйняті способи в галузі молекулярної біології, мікробіології, генетичного аналізу, рекомбінантної ДНК, органічної хімії, біохімії, ПЛР, синтезу і модифікації олігонуклеотидів, гібридизації нуклеїнових кислот і суміжних галузей техніки. Ці методи описано, наприклад, в посиланнях, цитованих в цьому документі, і повністю пояснені в літературі. Див., наприклад, Sambrook J et al., (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B et al., (Eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

У певному аспекті в цьому документі пропонується спосіб отримання антитіла або антигензв'язуючого фрагмента, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), що включає культивування клітини або клітини-господаря, описаних в цьому

документі. У певному аспекті в цьому документі пропонується спосіб отримання антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, які імуноспецифічно зв'язуються з В7-Н4 (наприклад, В7-Н4 людини), що включає експресію (наприклад, рекомбінантну експресію) антитіла або антигензв'язуючого фрагмента з використанням клітини або клітини-господаря, описаних в цьому документі (наприклад, клітини або клітини-господаря, що містять полінуклеотиди, що кодують антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі). У конкретному варіанті здійснення цього документа, клітина являє собою виділену клітину. У конкретному варіанті здійснення цього документа, екзогенні полінуклеотиди були введені в клітину. У конкретному варіанті здійснення цього документа, спосіб додатково включає стадію очищення антитіла або антигензв'язуючого фрагмента, отриманого з клітини або клітини-господаря.

Способи отримання поліклональних антитіл відомі в цій галузі техніки (див., наприклад, главу 11 в: *Short Protocols in Molecular Biology*, (2002) 5th Ed., Ausubel FM et al., Eds., John Wiley and Sons, Нью Йорк).

Моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можуть бути отримані з використанням широкого спектру методів, відомих в цій галузі техніки, включаючи використання гібридомних, рекомбінантних і фагових технологій відображення, технологій презентації на основі дріжджів або їх комбінації. Наприклад, моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можуть бути отримані з використанням гібридомних методів, включаючи ті, які відомі в цій галузі техніки і описані, наприклад, в Harlow E & Lane D, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling GJ et al., In: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, NY, 1981), або як описано в Kohler G & Milstein C (1975) *Nature* 256:495. Приклади способів презентації на основі дріжджів, які можна використовувати для відбору і генерування антитіл, описаних в цьому документі, включають способи, описані, наприклад, в WO 2009/036379A2; WO2010/105256; і WO2012/009568, кожен з яких включено в цей документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, моноклональне антитіло або антигензв'язуючий фрагмент являє собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, що продукується клональною клітиною (наприклад, гібридомою або клітиною-господарем, який продукує рекомбінантні антитіло або антигензв'язуючий фрагмент), при цьому антитіло або антигензв'язуючий фрагмент імуноспецифічно зв'язуються з В7-Н4 (наприклад, В7-Н4 людини), як визначено, наприклад, за допомогою ІФА або інших антигензв'язуючих аналізів, відомих в цій галузі техніки або в прикладах, представлених в цьому документі. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, моноклональне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент може являти собою химерне або гуманізоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, моноклональне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент може бути фрагментом Fab або фрагментом F(ab')₂. Моноклональні антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, можуть, наприклад, бути отримані гібридомним способом, як описано в Kohler G & Milstein C (1975) *Nature* 256: 495 або можуть бути, наприклад, виділені з фагових бібліотек, наприклад, з використанням описаних в цьому документі методик. Інші способи отримання клональних клітинних ліній і експресуємих ними моноклональних антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів добре відомі в цій галузі техніки (див., наприклад, главу 11 в: *Short Protocols in Molecular Biology*, (2002) 5th Ed., Ausubel FM et al., вище).

Описані в цьому документі антигензв'язуючі фрагменти антитіл можуть бути отримані будь-яким способом, відомим фахівцям в цій галузі техніки. Наприклад, описані в цьому документі фрагменти Fab і F(ab')₂ можуть бути отримані шляхом протеолітичного розщеплення молекул імуноглобуліну з використанням ферментів, таких як папаїн (для отримання фрагментів Fab) або пепсин (для отримання фрагментів F(ab')₂). Фрагмент Fab відповідає одному з двох ідентичних плечей молекули тетрамерного антитіла і містить повний легкий ланцюг в парі з доменами VH і CH1 важкого ланцюга. Фрагмент F(ab')₂ містить два антигензв'язуючих плеча молекули тетрамерного антитіла, зв'язаних дисульфідними зв'язками в шарнірній ділянці.

Крім того, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, також можуть бути отримані з використанням різних методів фагового дисплея та/або дріжджового представлення, відомих в цій галузі. У способах фагового дисплея білки відображаються на поверхні частинок фага, які несуть кодуючі їх полінуклеотидні послідовності. Зокрема, послідовності ДНК, які кодують домени VH і VL, ампліфікують з бібліотек кДНК тварин (наприклад, уражених тканин бібліотек кДНК людини або миші). ДНК, що кодує домени VH і VL, рекомбінується разом з лінкером scFv за допомогою ПЛР та клонується в фагмідний вектор. Вектор електропорується в *E. coli*, і *E. coli* інфікується хелперним фагом. Фаг, який

використовується в цих способах, зазвичай являє собою ниткоподібний фаг, включаючи fd і M13, і домени VH і VL зазвичай рекомбінантно зливаються з геном III або геном VIII фага. Фаг, який експресує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з конкретним антигеном, може бути обраний або ідентифікований з антигеном, наприклад, з використанням міченого антигену або антигену, зв'язаного або захопленого на твердій поверхні або гранулі. Приклади способів фагового дисплея, які можна використовувати для отримання антитіл або фрагментів, описаних в цьому документі, включають способи, описані в Brinkman U et al., (1995) J. Immunol Methods 182: 41-50; Ames RS et al., (1995) J Immunol Methods 184: 177-186; Kettleborough CA et al., (1994) Eur J Immunol 24: 952-958; Persic L et al., (1997) Gene 187: 9-18; Burton DR & Barbas CF (1994) Advan Immunol 57: 191-280; заявка PCT № PCT/GB91/001134; Міжнародні публікації № WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/11236, WO 95/15982, WO 95/20401 та WO 97/13844; і пат. США № 5698426, 5223409, 5403484, 5580717, 5427908, 5750753, 5821047, 5571698, 5427908, 5516637, 5780225, 5658727, 5733743 та 5969108.

Гуманізоване антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент можуть бути обрані з будь-якого класу імуноглобулінів, включаючи IgM, IgG, IgD, IgA і IgE, і будь-якого ізотипу, включаючи IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4.

1.2.1 Полінуклеотиди

У певних аспектах в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, або його домен (наприклад, варіабельна ділянка легкого ланцюга та/або варіабельна ділянка важкого ланцюга), який імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 антигеном (наприклад, B7-H4 людини), і вектори, наприклад, вектори, що містять такі полінуклеотиди для рекомбінантної експресії в клітинах-господарях (наприклад, в клітинах E.coli і ссавців).

У конкретних аспектах в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидні послідовності, що кодують антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які імуноспецифічно зв'язуються з поліпептидом B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини) і містять амінокислотну послідовність, як описано в цьому документі, а також антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, які конкурують з такими антитілами або антигензв'язуючими фрагментами за зв'язування з поліпептидом B7-H4 (наприклад, в залежності від дози), або які зв'язуються з тим же епітопом, що і епітоп такого антитіла або антигензв'язуючих фрагментів.

В цьому документі також представлений полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність, що кодує поліпептид, що містить послідовність, обрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 і 202. В деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять поліпептид, імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4.

В цьому документі також представлений полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність, що кодує поліпептид, що містить послідовність, обрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 13, 14, 23, 24, 33, 34, 43, 469, 44, 53, 54, 63, 64, 73, 74, 83, 84, 93, 94, 103, 104, 113, 114, 123, 124, 133, 134, 143, 144, 153, 154, 163, 164, 173, 174, 183, 184, 193, 194, 203 і 204. В деяких варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять поліпептид, імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує варіабельний важкий ланцюг, показаний в Таблиці 9, наприклад, при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять кодований варіабельний важкий ланцюг, зв'язуються з B7-H4.

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг (SEQ ID NO)
15461	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:213)
20500	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTAGTCACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:223)
20501	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTAGTCACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTGGATCCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:233)
20502	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAAAGTGGTAGTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAGAAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATCAGTTTGATCCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:470)
20502,1	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTAGTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATCAGTTTGATCCAT GGGGACAGGGTATATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:243)
22208	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAAGAGTGGTAGTCACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACCCCAATTGGTTTGATCCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:253)
15462	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGGATCTTACACAACCGTGTTAAACGTAT GGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:263)
22213	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCGGGAGGGGGAGTACTACTGGG GCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGT

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг (SEQ ID NO)
	AGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGAAGGATCTTACACAACCGTGTTAAACGTAT GGGGTCAGGGTACAATGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:273)
15465	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG TCCCTCACCTGTACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGT AGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGAATCTAGCACCATATCTGCCGACTTCGACC TATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:283)
20506	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGTACTIONTGCCTCTGGTGGCTCCATCAGCCATGGTGGGTACTIONTGGGA GCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ACAGTGGGAGCACCTACTACAATCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATGTCACT AGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGAATCTAGCACCATATCTGCCGACTTCGACC TATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:293)
15483	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG TCCCTCACCTGTACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGT AGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTTCGAC CCATGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:303)
20513	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGATGGTAGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATGTCACT AGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTTCGAC CCATGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:313)
22216	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG TCCCTCACCTGTACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCGATGGTAGTTACTACTGGA GCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATT ACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTTACCATGTCACT AGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGAC ACGGCGGTGTACTIONTGCGCCAGAGGGTTGAGCACCATAGACGAGGCATTTCGAC CCATGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:323)
15489	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATAGTAGTGG GAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGG TGTACTIONTGCGCCAGAGGCTCTGGACAGTATGCAGCTCCTGATTATGGAATGGA CGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:333)
20516	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTIONTGTCTCTGGTGGCTCCATCATTAGTTACTACTGGGGGTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTCTAGTGG GAGCACCTCGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGG TGTACTIONTGCGCCAGAGGCTCTGGACTGTATGCAGCTCCTGATTATGGAATTGA CGTATGGGGTCAGGGAACAACCTGTCAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:343)
15472	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний важкий ланцюг (SEQ ID NO)
	TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACCATTAGTGGTAGTG GTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGGACACTACGACCTCGTCGGACGATAC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:353)
15503	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTG GTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTGGGATTACAGAGCATTAACCTACTGGGGACAGG GTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:363)
15495	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGG TGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCT TTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGA CGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAGACAGCAATACGACGGTAGACGATACTTCGGCCTA TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:373)
15478	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGG TGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCT TTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGA CGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGGCCTTGGTTTGATCCATGGGGACAGGG TACATTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:383)
15441	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTG GTGGTAGCACATCCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGA CAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTTGGCAACAATGTTAGCCTTCGATATCTG GGGTACAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:393)
20496	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTG TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGTCTTACTACTGGAG TTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGTTGGAGTGGATTGGGAGTATCCTGGT GAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGTATCCTTCTTAGACGTATGGGGTCAGGG TACAATGGTCATCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:403)

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує варіабельний легкий ланцюг, показаний в Таблиці 10, наприклад, при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять кодований варіабельний легкий ланцюг, зв'язуються з B7-H4.

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг (SEQ ID NO)
15461	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:214)
20500	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:224)
20501	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:234)
20502 i 20502,1	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:244)
22208	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGTCCGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGACGCATCCGCCAGGGTCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCACTCCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:254)
15462	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGC CACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCGGCC AGTTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:264)
22213	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGCCAGCAGCCACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGACGCAGTCAGCAGGGC CACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGGCGGCC AGTTACCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:274)
15465	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGTGCGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCACACACCTT CCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:284)
20506	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGTGCGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCACACACCTT

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг (SEQ ID NO)
	CCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:294)
15483	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTA CCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:304)
20513	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTA CCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:314)
22216	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTAAAAGTATTAGTTCTGGTTGGCCTGGTATCAGCA GAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAAGCCTCCTCCTTGCACAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGGACAACAGTTAC CCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:324)
15489	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGGACAATAGCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:334)
20516	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGGACAATAGCTT CCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:344)
15472	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAGCAACTATACAGTCTC CCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:354)
15503	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTC ACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGTCAGCAGGCAACCAGTTAC CCTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:364)
15495	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACT GGTATCCCAGCCAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCAACGTCTG GCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:374)
15478	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTTATTACTGCCAGCAGTACAATAGCTA

Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг

Антитіло	Полінуклеотидні послідовності, що кодують варіабельний легкий ланцюг (SEQ ID NO)
	CCCTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:384)
15441	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGT GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACCAT CAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTCCAAAAGTTA CCCTAGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:394)
20496	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAGGATG GGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTGAGCAAGCTACGACCCC CCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA (SEQ ID NO:404)

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404. В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять (i) нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404 та (ii) нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 408 або 406.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 80 %, 85 % або 90 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 95 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 96 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 97 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 98 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну

послідовність, яка кодує SEQ ID NO: 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 464, 42, 51, 52, 61, 62, 71, 72, 81, 82, 91, 92, 101, 102, 111, 112, 121, 122, 131, 132, 141, 142, 151, 152, 161, 162, 171, 172, 181, 182, 191, 192, 201 або 202, і на щонайменше близько 99 % ідентичні SEQ ID NO: 213, 214, 223, 224, 233, 234, 243, 470, 244, 253, 254, 263, 264, 273, 274, 283, 284, 293, 294, 303, 304, 313, 314, 323, 324, 333, 334, 343, 344, 353, 354, 363, 364, 373, 374, 383, 384, 393, 394, 403 або 404, відповідно.

У певних аспектах в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує легкий або важкий ланцюг антитіла або антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі. Полінуклеотиди можуть містити нуклеотидні послідовності, які кодують важкий ланцюг, що містить FR і CDR VH антитіл, описаних в цьому (див., наприклад, Таблиці 1 і 5). Полінуклеотиди можуть містити нуклеотидні послідовності, які кодують легкий ланцюг, що містить FR і CDR VL антитіл, описаних в цьому (див., наприклад, Таблиці 2 і 6).

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VH, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 464. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VL, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 42.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VH, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 41. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VL, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 42.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VH, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 71. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, кодує домен VL, що містить амінокислотну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 72.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує анти-B7-H4 антитіло, що містить три CDR VH-ланцюга, наприклад, які містять CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH будь-якого з антитіл, описаних в цьому документі (наприклад, див. Таблицю 1). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять три CDR VL-ланцюга, наприклад, містять CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL будь-якого з антитіл, описаних в цьому документі (наприклад, див. Таблицю 2). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує анти-B7-H4 антитіло, що містить три CDR VH-ланцюга, наприклад, які містять CDR1 VH, CDR2 VH і CDR3 VH будь-якого з антитіл, описаних в цьому документі (наприклад, див. Таблицю 1) і три CDR VL-ланцюга, наприклад, які містять CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL будь-якого з антитіл, описаних в цьому документі (наприклад, див. Таблицю 2).

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, або його фрагмент, що містить домен VH, наприклад, що містить FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, що містить амінокислотну послідовність, описану в цьому документі (наприклад, див. Таблиці 1 і 5, наприклад, CDR VH і FR VH конкретного антитіла, ідентифіковані за назвою в Таблицях). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, або його фрагмент, що містить домен VL, наприклад, що містить FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, що містить амінокислотну послідовність, описану в цьому документі (наприклад, див. Таблиці 2 і 6, наприклад, CDR VL і FR VL конкретного антитіла, ідентифікованого за назвою в Таблицях).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, містить нуклеотидну послідовність, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, описану в цьому документі (наприклад, SEQ ID NO: 464, 41 або 71), при цьому антитіло, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). У певному варіанті здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, містить послідовність, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга, представлений в цьому документі (наприклад, частина, що кодує варіабельну ділянку SEQ ID NO: 470, 243 або 273), при цьому антитіло, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини).

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, містить нуклеотидну послідовність, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить

амінокислотну послідовність, описану в цьому документі (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), при цьому антитіло, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). В певному варіанті здійснення цього винаходу, полінуклеотид, описаний в цьому документі, містить послідовність, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга, представлену в цьому документі (наприклад, частина, що кодує варіабельну ділянку SEQ ID NO: 244 або 274), при цьому антитіло, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка імуноспецифічно зв'язується з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини).

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, полінуклеотид або комбінація полінуклеотидів, представлених в цьому документі, містить нуклеотидну послідовність або комбінацію нуклеотидних послідовностей, що кодують антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять важкий ланцюг, при цьому важкий ланцюг містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, представлену в Таблиці 3 (наприклад, SEQ ID NO: 464, 41 або 71), і константну ділянку, що містить амінокислотну послідовність константної ділянки важкого ланцюга гама (γ) людини.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, полінуклеотид або комбінація полінуклеотидів, представлених в цьому документі, містить нуклеотидну послідовність або комбінацію нуклеотидних послідовностей, що кодують антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять легкий ланцюг, при цьому легкий ланцюг містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, представлену в Таблиці 4 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), і константну ділянку, що містить амінокислотну послідовність константної ділянки легкого ланцюга лямбда людини.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, полінуклеотид або комбінація полінуклеотидів, представлених в цьому документі, містить нуклеотидну послідовність або комбінацію нуклеотидних послідовностей, що кодують антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які імуноспецифічно зв'язуються з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), при цьому антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять (i) важкий ланцюг, при цьому важкий ланцюг містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, представлену в Таблиці 3 (наприклад, SEQ ID NO: 464, 41 або 71), і константну ділянку, що містить амінокислотну послідовність константної ділянки важкого ланцюга гама (γ) людини і (ii) легкий ланцюг, при цьому легкий ланцюг містить варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, представлену в Таблиці 4 (наприклад, SEQ ID NO: 42 або 72), і константну ділянку, що містить амінокислотну послідовність константної ділянки легкого ланцюга лямбда людини.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, комбінація полінуклеотидів, представлена в цьому документі, містить полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 470, і полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 244.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, комбінація полінуклеотидів, представлена в цьому документі, містить полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 243, і полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 244.

В одному варіанті здійснення цього винаходу, комбінація полінуклеотидів, представлена в цьому документі, містить полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 273, і полінуклеотид, що містить нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 274.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено полінуклеотиди, що містять нуклеотидну послідовність, що кодує анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, або його домен, позначені в цьому документі, див., наприклад, Таблиці 1-8.

В цьому документі також представлено полінуклеотиди, що кодують анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, або його домен, які оптимізуються, наприклад, шляхом оптимізації кодону/РНК, заміни гетерологічними сигнальними послідовностями і видалення елементів нестабільності мРНК. Способи отримання оптимізованих нуклеїнових кислот, що кодують анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або його домен (наприклад, важкий ланцюг, легкий ланцюг, домен VH або домен VL) для рекомбінантної експресії шляхом введення змін кодонів (наприклад, зміна кодону, яка кодує ту ж амінокислоту через вирожденість генетичного коду) та/або усунення інгібуючих ділянок в мРНК, можуть бути виконані шляхом адаптації способів оптимізації, описаних, наприклад, в пат. США № 5965726; 6174666; 6291664; 6414132; і 6794498 відповідно.

Полінуклеотид, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, або його домен, можуть бути отримані з нуклеїнової кислоти з відповідного джерела

(наприклад, гібридами) з використанням способів, добре відомих в цій галузі техніки (наприклад, ПЛР та інші способи молекулярного клонування). Наприклад, ампліфікація ПЛР з використанням синтетичних праймерів, які гібридизуються з 3' і 5' кінцями відомої послідовності, може бути виконана з використанням геномної ДНК, отриманої з клітин гібридами, які

5 продукують антитіло, яке становить інтерес. Такі способи ПЛР-ампліфікації можна використовувати для отримання нуклеїнових кислот, що містять послідовність, що кодує легкий ланцюг та/або важкий ланцюг антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента. Такі способи ампліфікації ПЛР можна використовувати для отримання нуклеїнових кислот, що містять послідовність, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга та/або варіабельну ділянку

10 важкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента. Ампліфіковані нуклеїнові кислоти можуть бути клоновані в вектори для експресії в клітинах-господарях і для подальшого клонування, наприклад, для генерування химерних і гуманізованих антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів.

Полінуклеотиди, що представлені в цьому документі, можуть бути, наприклад, в формі РНК або в формі ДНК. ДНК включає кДНК, геномну ДНК і синтетичну ДНК, і ДНК може бути дволанцюговою або одноланцюговою. Якщо одноланцюгова, ДНК може бути кодуєчим або некодуєчим (антисмисловим) ланцюгом. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотид являє собою кДНК або ДНК, які позбавлені ще одного ендегенного інтрону. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотид являє собою полінуклеотид, який

20 не зустрічається в природі. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотид продукується рекомбінантно. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотиди є виділеними. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотиди є по суті чистими. В окремих випадках здійснення цього винаходу, полінуклеотид очищають від природних компонентів.

1.2.2 Клітини і вектори

У певних аспектах в цьому документі представлено вектори (наприклад, вектори експресії), що містять полінуклеотиди, що містять нуклеотидні послідовності, що кодує анти-В7-Н4 антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, або їх домен для рекомбінантної експресії в клітинах-господарях, переважно в клітинах ссавців. В цьому документі також представлено клітини,

30 наприклад, клітини-господарі, які містять такі вектори для рекомбінантної експресії анти-В7-Н4 антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі (наприклад, людські або гуманізовані антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти). У конкретному аспекті в цьому документі представлено способи отримання антитіла або його антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі, що включають експресію такого антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента в клітині-господарі.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, рекомбінантна експресія антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або його домену, описані в цьому документі (наприклад, важкого або легкого ланцюга, описаних в цьому документі), які специфічно зв'язуються з В7-Н4 (наприклад, В7-Н4 людини), включає конструювання вектора експресії, що містить

40 полінуклеотид, який кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або його домен. Як тільки полінуклеотид, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або його домен (наприклад, варіабельний домен важкого або легкого ланцюга), описані в цьому документі, отримано, вектор для отримання антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента можуть бути отримані рекомбінантною ДНК технологією з використанням методів, добре відомих в цій галузі

45 техніки. Таким чином, способи отримання білка шляхом експресії полінуклеотида, що містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або його домен (наприклад, легкий ланцюг або важкий ланцюг), який кодує нуклеотидну послідовність, описані в цьому документі. Способи, які добре відомі фахівцям в цій галузі техніки, можуть бути використані для конструювання векторів експресії, що містять антитіла або їх антигензв'язуючий фрагмент або їхні кодуєчі послідовності

50 (наприклад, легкий ланцюг або важкий ланцюг) і відповідні сигнали контролю транскрипції і трансляції. Ці способи включають, наприклад, методи рекомбінантної ДНК *in vitro*, методи синтезу і генетичну рекомбінацію *in vivo*. Також надані вектори, що реплікуються, які містять нуклеотидну послідовність, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, важкий або легкий ланцюг, варіабельний домен важкого або легкого ланцюга або CDR важкого або легкого ланцюга, функціонально зв'язані з промотором. Такі вектори можуть, наприклад, включати нуклеотидну послідовність, що кодує константну ділянку антитіла або його антигензв'язуючий фрагмент (див., наприклад, міжнародні публікації № WO 86/05807 і WO 89/01036; і пат. США № 5122464) і варіабельні домени антитіла або його антигензв'язуючого

55 фрагмента можуть бути клоновані в такий вектор для експресії всього важкого ланцюга, всього легкого ланцюга або як всього важкого, так і легкого ланцюга.

Вектор експресії може бути перенесено в клітину (наприклад, клітину-господаря) звичайними методами, і отримані клітини можуть бути потім культивовані традиційними методами для отримання антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаного в цьому документі (наприклад, антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, що містить шість CDR, VH, VL, VH і VL, важкий ланцюг, легкий ланцюг або важкий і легкий ланцюг 20502, 20502.1 або 22213) або їх домен (наприклад, VH, VL, VH і VL, важкий ланцюг або легкий ланцюг 20502, 20502.1 або 22213). Таким чином, в цьому документі представлено клітини-господарі, які містять полінуклеотид, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять шість CDR, VH, VL, VH і VL, важкий ланцюг, легкий ланцюг або важкий і легкий ланцюг 20502, 20502.1 або 22213) або їх домен (наприклад, VH, VL, VH і VL, важкий ланцюг або легкий ланцюг 20502, 20502.1 або 22213), функціонально зв'язані з промотором для експресії таких послідовностей в клітині-господарі. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, для експресії антитіл з подвійним ланцюгом або їх антигензв'язуючих фрагментів, вектори, які кодують як важкий, так і легкий ланцюг, окремо, можна спільно експресувати в клітині-господарі для експресії всього імуноглобуліну, як детально описано нижче. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, клітина-господар містить вектор, який містить полінуклеотид, що кодує як важкий ланцюг, так і легкий ланцюг антитіла, описаного в цьому документі (наприклад, важкий і легкий ланцюг 20502, 20502.1 або 22213), або його домен (наприклад, VH і VL 20502, 20502.1 або 22213). В конкретних варіантах здійснення цього винаходу, клітина-господар містить два різних вектора, перший вектор, що містить полінуклеотид, що кодує важкий ланцюг або варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описані в цьому документі, і другий вектор, що містить полінуклеотид, що кодує легкий ланцюг або варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла описаного в цьому документі (наприклад, антитіло, що містить шість CDR 20502, 20502.1 або 22213) або його домен. В інших варіантах здійснення цього винаходу, перша клітина-господар містить перший вектор, що містить полінуклеотид, що кодує важкий ланцюг або варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі, і друга клітина-господар містить другий вектор, що містить полінуклеотид, що кодує легкий ланцюг або варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаного в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які містять шість CDR 20502, 20502.1 або 22213). В конкретних варіантах здійснення цього винаходу, важкий ланцюг/варіабельна ділянка важкого ланцюга експресується першою клітиною, асоційованою з легким ланцюгом/варіабельною ділянкою легкого ланцюга другий клітини, з утворенням анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять шість CDR 20502, 20502.1 або 22213). В окремих випадках здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено популяцію клітин-господарів, що включає таку першу клітку-господар і таку другу клітку-господар.

У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено популяцію векторів, що містять перший вектор, що містить полінуклеотид, що кодує легкий ланцюг/варіабельну ділянку легкого ланцюга анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі, і другий вектор, що містить полінуклеотид, що кодує важкий ланцюг/варіабельну ділянку важкого ланцюга анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять CDR 20502, 20502.1 або 22213). Альтернативно, можна використовувати один вектор, який кодує і здатний експресувати поліпептиди як важкого, так і легкого ланцюга.

Для експресії антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі, можна використовувати безліч систем векторів експресії господаря (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містить CDR 20502, 20502.1 або 22213) (див., наприклад, пат. США № 5807715). Такі системи експресії господаря являють собою носії, за допомогою яких кодуючі послідовності, які становлять інтерес, можуть бути отримані і згодом очищені, але також являють собою клітини, які при трансформації або трансфекції відповідними нуклеотидними кодуючими послідовностями можуть експресувати антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описаний в цьому документі *in situ*. Вони включають, але не обмежуються ними, мікроорганізми, такі як бактерії (наприклад, *E. coli* і *B. subtilis*), трансформовані рекомбінантними векторами бактеріофагової ДНК, плазмідної ДНК або космідної ДНК, що містять кодуючі послідовності антитіл; дріжджі (наприклад, *Saccharomyces Pichia*), трансформовані рекомбінантними дріжджовими експресуючими векторами, що містять послідовності, які

кодує антитіла; системи клітин комах, інфіковані векторами експресії рекомбінантного вірусу (наприклад, бакуловіруса), що містять кодуєчі послідовності антитіл; системи рослинних клітин (наприклад, зелені водорості, такі як *Chlamydomonas reinhardtii*), інфіковані векторами експресії рекомбінантного вірусу (наприклад, вірусом мозаїки цвітної капусти, CaMV; вірусом мозаїки тютюну, TMV) або трансформовані векторами експресії рекомбінантної плазмід (наприклад, плазмід Ti), що містять послідовності, які кодуєчі антитіла; або клітинні системи ссавців (наприклад, COS (наприклад, COS1 або COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa та NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210 Клітини R1.1, BW, LM, BSC1, BSC40, YB/20 і BMT10), що несуть рекомбінантні експресуючі конструкції, що містять промотори, отримані з геному клітин ссавців (наприклад, промотор металотіонеїнів) або віруси ссавців (наприклад, пізній промотор аденовірусу; промотор вірусу коров'ячої віспи 7.5K). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, клітини для експресії антитіл і їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять CDR 20502, 20502.1 або 22213), являють собою клітини CHO, наприклад, клітини CHO з CHO GS System™ (Lonza). У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, клітини для експресії антитіл, описані в цьому документі, являють собою клітини людини, наприклад, лінії клітин людини. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, вектор експресії ссавця являє собою рOptiVEC™ або pcDNA3.3. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, бактеріальні клітини, такі як *Escherichia coli*, або еукаріотичні клітини (наприклад, клітини ссавців), особливо для експресії молекули всього рекомбінантного антитіла, використовують для експресії молекули рекомбінантного антитіла. Наприклад, клітини ссавців, такі як клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO) в поєднанні з вектором, таким як основний проміжний ранній промоторний елемент гена з цитомегаловірусу людини, є ефективною системою експресії для антитіл (Foecking MK & Hofstetter H (1986) *Gene* 45: 101 -105; and Cockett MI et al., (1990) *Biotechnology* 8: 662-667). В окремих випадках здійснення цього винаходу, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, продукуються клітинами CHO або клітинами NS0.

Крім того, може бути обрано штам клітини-господаря, який модулює експресію вставлених послідовностей, або модифікує і процесує генний продукт певним бажаним чином. Такі модифікації (наприклад, глікозилювання) і процесинг (наприклад, розщеплення) білкових продуктів можуть вносити вклад в функцію білка. З цією метою можна використовувати еукаріотичні клітини-господарі, які мають клітинний механізм для правильної обробки первинного транскрипту, глікозилювання і фосфорилювання генного продукту. Такі клітини-господарі ссавців включають, але не обмежуються ними, CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 і T47D, NS0 (клітинна лінія мишачої мієломи, яка не ендогенно продукує будь-які ланцюги імуноглобуліну), CRL7030, COS (наприклад, COS1 або COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, BW, LM, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 і HsS78Bst клітини. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіла, описані в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять CDR 20502, 20502.1 або 22213), продукуються в клітинах ссавців, таких як клітини CHO.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіла, описані в цьому документі (наприклад, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять CDR 20502, 20502.1 або 22213), продукуються в клітинах Potelligent® CHOK1SV.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, надані клітини-господарі, які містять нуклеїнову кислоту, що кодує антитіло B7-H4 або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, при цьому клітина-господар позбавлена функціонального гена альфа-1,6-фукозилтрансферази (FUT8). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, клітина-господар являє собою клітину CHO.

Як тільки антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, отримані рекомбінантною експресією, їх можна очистити будь-яким способом, відомим в цій галузі техніки, для очищення молекули імуноглобуліну, наприклад, хроматографією (наприклад, іонний обмін, афінність, особливо по афінності до специфічного антигену після білка А та калібрувальної хроматографії), центрифугуванням, диференціальною розчинністю або згідно будь-якою іншою стандартною методикою очищення білків. Крім того, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, можуть бути злиті з гетерологічними поліпептидними послідовностями, описаними в цьому документі, або іншим чином відомими в цій галузі техніки для полегшення очищення.

У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, виділяють або очищують. Зазвичай виділене антитіло або

його антигензв'язуючий фрагмент являє собою таке, яке по суті не містить інших антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів з антигенною специфічністю, відмінною від виділеного антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента. Наприклад, в конкретному варіанті здійснення цього винаходу, препарат антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описані в цьому документі, по суті не містять клітинного матеріалу та/або хімічних попередників.

1.3 Фармацевтичні композиції

В цьому документі представлено композиції, що містять антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, що мають бажану ступінь чистоти в фізіологічно прийнятному носії, наповнювачі або стабілізаторі (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Істон, Пенсільванія). Прийнятні носії, наповнювачі або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів в використовуваних дозах і концентраціях.

У різних варіантах здійснення цього винаходу, композиції, що містять анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, надаються в композиціях з фармацевтично прийнятним носієм (див., наприклад, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)).

Описані в цьому документі фармацевтичні композиції можуть бути корисні для блокування інгібуючої активності B7-H4 проти Т-клітин та/або для АЗКЦ-залежного деплетування B7-H4 експресуючих клітин. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть бути корисні при лікуванні стану, такого як рак. Приклади раку, який можна лікувати відповідно до способів, які описано в цьому документі, включають, але не обмежуються ними, рак молочної залози (наприклад, потрійний негативний рак молочної залози, рак протоків), рак ендометрію, рак яєчників і недрібноклітинний рак легенів (наприклад, плоскоклітинний рак), рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози, рак нирки (наприклад, нирково-клітинний рак) і рак сечового міхура (наприклад, рак уротеліальної клітини). Недрібноклітинний рак легені може бути, наприклад, аденокарциномою. Додаткові приклади раку, які можна лікувати відповідно до способів, які описано в цьому документі, включають, але не обмежуються ними, рак голови та шиї, дрібноклітинний рак легені, рак шлунка, меланому і холангіокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак яєчника являє собою серозну аденокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак молочної залози являє собою аденокарциному протоків.

Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, перебувають в одному варіанті здійснення цього винаходу, для застосування в якості лікарського засобу. Фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, в одному варіанті здійснення цього винаходу, призначені для використання в якості діагностики, наприклад, для виявлення присутності B7-H4 в зразку, отриманому від пацієнта (наприклад, пацієнта-людини).

Композиції, які використовуються для введення *in vivo*, можуть бути стерильними. Це легко досягається шляхом фільтрації через, наприклад, стерильні фільтруючі мембрани.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, пропонуються фармацевтичні композиції, в яких фармацевтична композиція містить анти-B7-H4 антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, пропонуються фармацевтичні композиції, в яких фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 80 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 85 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 90 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 95 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 96 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому

щонайменше 97 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 98 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, наприклад, при цьому щонайменше 99 % антитіл в композиції є афукозильованими. У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, така фармацевтична композиція містить афукозильовані анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючі фрагменти, в яких фукоза не виявляється в композиції.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фармацевтична композиція містить (i) виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить (а) ділянку, яка визначає компліментарність (CDR) 1, варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) SEQ ID NO: 458-463, відповідно, (b) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (c) важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 469, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44 і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 458-463 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 469, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фармацевтична композиція містить (i) виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який специфічно зв'язується з B7-H4 людини, що містить (а) ділянку, яка визначає компліментарність (CDR) 1, варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) SEQ ID NO: 35-40, відповідно, (b) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 41, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (c) важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 43, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44 і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 35-40 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 41, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 43, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 44.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фармацевтична композиція містить (i) виділене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини, що містить (а) ділянку, яка визначає компліментарність (CDR) 1, варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) SEQ ID NO: 65-70, відповідно, (b) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 71, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 72, або (c) важкий ланцюг, що

містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 73, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 74 і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач.

В цьому документі також запропоновано фармацевтичну композицію, що містить (i) антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, які специфічно зв'язуються з B7-H4 людини і містять послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH і CDR1, CDR2 і CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) з SEQ ID NO: 65-70 відповідно і (ii) фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, при щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів в композиції є афукозильованими. В одному варіанті здійснення винаходу (i) антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 71, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 72, або (ii) антитіло містить важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 73, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 74.

1.4 Застосування і способи

1.4.1 Терапевтичні застосування і способи

В одному аспекті в цьому документі представлено способи модуляції однієї або більше імунних функцій у суб'єкта, що включають введення суб'єкту, який цього потребує, анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаних в цьому документі, або його фармацевтичної композиції, як описано вище і в цьому документі.

В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині) для збільшення проліферації Т-клітин, CD4 + Т-клітин або CD8+ Т-клітин у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині) для збільшення продукції інтерферону-гама (IFN γ) у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), щоб блокувати інгібуючу активність B7-H4 проти Т-клітин у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині) для деплетування експресуючих B7-H4 ракових клітин у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять для досягнення двох або більше із зазначених вище ефектів.

У певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі пропонуються способи лікування раку, наприклад, раку, який експресує B7-H4. Спосіб лікування раку може включати в себе введення анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, представленого в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, надані в цьому документі, пацієнту (наприклад, пацієнту -людині), який цього потребує.

У певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі пропонуються способи лікування раку, обраного з групи, що складається з: раку молочної залози (наприклад, потрійного негативного раку молочної залози, раку протоків), раку ендометрія, раку яєчників, недрібноклітинного раку легенів (наприклад, плоскоклітинного раку), раку підшлункової залози, раку щитоподібної залози, раку нирки (наприклад, нирково-клітинного раку) і раку сечового міхура (наприклад, раку уротеліальної клітини). В певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі пропонуються способи лікування недрібноклітинного раку легені, який являє собою аденокарциному. У певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі пропонуються способи лікування раку, обраного з групи, що складається з: раку голови і шиї, дрібноклітинного раку легенів, раку шлунка, меланоми і холангіокарциноми. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак яєчника являє собою серозну аденокарциному. В одному варіанті здійснення цього винаходу, рак молочної залози являє собою протокову аденокарциному. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, такі способи включають введення анти-B7-H4 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, представленого в цьому документі, або фармацевтичної композиції, що містить анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, надані в цьому документі, пацієнту (наприклад, пацієнту -людині), який цього потребує. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, рак являє собою рак, який експресує B7-H4.

У певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі представлено спосіб

лікування раку, який є неадекватним респондером інгібітора PD-1/PD-L1. Рак, який є неадекватним респондером інгібітора PD-1/PD-L1, міг раніше реагувати на інгібітор PD-1/PD-L1, але міг стати менш чутливим до інгібітору PD-1/PD-L1, або рак, можливо, ніколи не відповідав на інгібітор PD-1/PD-L1. Неадекватна відповідь на інгібітор PD-1/PD-L1 означає, що аспекти раку, які, як очікується, повинні покращитися після стандартної дози інгібітору PD-1/PD-L1, не поліпшуються, та/або поліпшення відбувається тільки в тому випадку, при дозі вище ніж стандартна доза. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт хворий на рак, який є неадекватним респондером на інгібітор PD-1/PD-L1, відчував чи відчуває неадекватну відповідь на інгібітор PD-1/PD-L1 після отримання стандартної дози протягом щонайменше двох тижнів, щонайменше трьох тижнів, щонайменше чотирьох тижнів, щонайменше шести тижнів або щонайменше дванадцяти тижнів. "Стандартна" доза визначається медичним працівником і може залежати від віку, ваги, анамнезу, важкості захворювання, частоти введення і т. д. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, у суб'єкта хворого на рак, який представляє собою неадекватний респондер на інгібітор PD-1/PD-L1 відчував або відчуває неадекватну відповідь на анти-PD-1 антитіло та/або анти-PD-L1 антитіло. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт хворий на рак, який є неадекватним респондером на інгібітор PD-1/PD-L1, відчував чи відчуває неадекватну відповідь на AMP-224. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, суб'єкт хворий на рак, який є неадекватним респондером на інгібітор PD-1/PD-L1, відчував чи відчуває неадекватну відповідь на інгібітор PD-1/PD-L1, обраний з ніволумабу, пембролізумабу і атезолізумабу.

У певному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі пропонується спосіб лікування раку, який експресує низький рівень PD-L1. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, рак, який експресує "низький рівень PD-L1" або експресує "PD-L1 на низькому рівні", позначає, що рівень PD-L1 знаходиться нижче рівня експресії для раку, який зазначено для лікування антагоністом PD-1 або PD-L1, в якому пацієнти відбираються для лікування на підставі рівнів експресії PD-L1. В деяких варіантах здійснення цього винаходу, "низький рівень PD-L1" являє собою рівень, при якому менше 1 % клітин у пухлині мають фарбування мембрани. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, "низький рівень" щодо PD-L1 становить менше 1 % фарбування, наприклад, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0, 3, 0,2, 0,1 % або 0 % клітин пухлини пофарбовані. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, рівні експресії PD-L1 можуть бути виміряні за допомогою хромогенної ІГХ або імунофлуоресцентної ІГХ (Aqua scoring). У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фарбування PD-L1 на 5 % або менше (включаючи пухлину та/або імунні клітини) може вказувати на те, що зразок експресує "низький рівень PD-L1". У деяких варіантах здійснення цього винаходу, фарбування PD-L1 на 10 % або менше (включаючи пухлину та/або імунні клітини) може вказувати на те, що зразок експресує "низький рівень PD-L1". Якщо тут не зазначено інше, в цьому документі використовується 5 %-ий поріг (тобто 5 % або менше означає "низький рівень PD-L1").

В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), у якого діагностовано рак, щоб збільшити проліферацію Т-клітин, CD4+ Т-клітин або CD8+ Т-клітин у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), у якого діагностовано рак, для збільшення продукції інтерферону-гама (ІФН γ) у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), у якого діагностовано рак, щоб блокувати інгібуючу активність B7-H4 проти Т-клітин у пацієнта. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту (наприклад, пацієнту-людині), у якого діагностовано рак, щоб деплетувати B7-H4 експресуючі ракові клітини у пацієнта.

В інших варіантах здійснення цього винаходу, анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтичну композицію вводять пацієнту, як зазначено вище, і додатково в комбінації з додатковим терапевтичним агентом, наприклад хімотерапевтичним агентом або імуностимулюючим агентом, таким як інгібітор контрольної точки Т-клітин.

В ілюстративному варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст PD-1, такий як антагоністичне анти-PD-1 антитіло. Відповідні анти-PD-1 антитіла включають, наприклад, OPDIVO (ніволумаб), KEYTRUDA (пембролізумаб) або MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Відповідні анти-PD-1 антитіла також включають, наприклад, камрелізумаб (SHR-1210), тізелізумаб (BGB-A317) або спарталізумаб (NPVPDR001, NVS240118,

PDR001). Додатковий терапевтичний агент може також включати підлізумаб (CT-011). Рекombінантний білок, що складається з позаклітинного домену PD-L2 (B7-DC), злитого з Fc-частиною IgG1, званий AMP-224, також може бути використаний для антагонізму рецептора PD-1.

5 В іншому ілюстративному варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою антагоніст PD-L1, такий як антагоністичне антитіло до PD-L1. Відповідні антитіла до PD-L1 включають, наприклад, TECENTRIQ (атезолізумаб), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), MSB0010718C (WO2013/79174) або rHigM12B7.

10 У ще одному ілюстративному варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою агоніст G1TR, такий як агоністичне антитіло G1TR. Відповідні антитіла до G1TR включають, наприклад, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116), MK-4166 (WO11/028683) або антитіло G1TR, описане в WO2015/031667. В іншому варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою антитіло G1TR, описане в WO2017/015623. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло G1TR обрано з: а)

15 антитіла, що містить домен, що зв'язує G1TR (G1TR-BD), що містить CDR1, що містить послідовність з SEQ ID NO: 411, CDR2, що містить послідовність з SEQ ID NO: 412, і CDR3, що містить послідовність з SEQ ID NO: 413; b) антитіла, що містить G1TR-BD, що містить послідовність з SEQ ID NO: 414; c) чотиривалентної молекули, що містить дві копії поліпептиду, що має структуру (G1TR-BD)-лінкер-(G1TR-BD)-лінкер-шарнір-Fc, де (i) G1TR-BD містить CDR1,

20 що містить послідовність з SEQ ID NO: 411, CDR2, що містить послідовність з SEQ ID NO: 412, і CDR3, що містить послідовність з SEQ ID NO: 413, (ii) лінкер являє собою поліпептид, (iii) шарнір являє собою поліпептид, отриманий з шарнірної ділянки імуноглобуліну і (iv) Fc являє собою поліпептид Fc імуноглобуліну; d) чотиривалентної молекули, що містить дві копії поліпептиду, що має структуру (G1TR-BD)-лінкер-(G1TR-BD)-лінкер-шарнір-Fc, де (i) G1TR-BD

25 містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 414, (ii) лінкер являє собою поліпептид, (iii) шарнір являє собою поліпептид, отриманий з шарнірної ділянки імуноглобуліну, і (iv) Fc являє собою поліпептид Fc імуноглобуліну; і e) чотиривалентної молекули, що містить дві копії поліпептиду, що містить послідовність з SEQ ID NO: 415. У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення чотиривалентної молекули шарнір може містити послідовність з SEQ ID

30 NO: 416, 417 або 418. У будь-якому з наведених вище варіантів здійснення чотиривалентної молекули лінкер може містити амінокислотну послідовність, обрану з GG, GGG і SEQ ID NO: 419-425. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, шарнір містить SEQ ID NO: 417, і лінкер містить будь-яку з SEQ ID NO: 419-423.

У ще одному ілюстративному варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою позаклітинний домен CD80 (ECD CD80), наприклад, SEQ ID NO: 426; або злилу молекулу CD80 ECD, що містить CD80 ECD і партнера по злиттю, як описано в WO2017/079117. У деяких варіантах здійснення цього винаходу, злита молекула CD80 ECD являє собою злитий білок CD80 ECD-Fc. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, злитий білок CD80 ECD-Fc містить послідовність з SEQ ID NO: 427 або 428.

40 У ще одному зразковому варіанті здійснення цього винаходу, додатковий терапевтичний агент являє собою анти-CSF1R антитіло, описане в США 8182813, США 8206715, США 8263079, США 8513199 або США 9221910. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, анти-CSF1R антитіло обрано з: а) антитіла, що містить важкий ланцюг, що містить послідовність з SEQ ID NO: 429, і легкий ланцюг, що містить послідовність з SEQ ID NO: 430; b) антитіла, що

45 містить важкий ланцюг, що містить ділянку, яка визначає компліментарність 1 (CDR1), важкого ланцюга (HC), що містить послідовність з SEQ ID NO: 431, CDR2 HC, що містить послідовність з SEQ ID NO: 432, і CDR3 HC, що містить послідовність з SEQ ID NO: 433, і легкий ланцюг, що містить CDR1 легкого ланцюга (LC), що містить послідовність з SEQ ID NO: 434, CDR2 LC, що містить послідовність з SEQ ID NO: 435, і CDR3 LC, що містить послідовність з SEQ ID NO: 436; і

50 с) антитіла, що містить важкий ланцюг, що містить послідовність з SEQ ID NO: 437, і легкий ланцюг, що містить послідовність з SEQ ID NO: 438.

Зазвичай пацієнтом є людина, але відмінний від людини ссавець, включаючи трансгенних ссавців, також може бути піддано лікуванню.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу, цей винахід відноситься до антитіла або його антигензв'язуючого фрагменту або фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі для застосування в якості лікарського засобу. У деяких аспектах цей винахід відноситься до антитіла або його антигензв'язуючого фрагменту або фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі, для використання в способі лікування раку. У деяких аспектах цей винахід відноситься до антитіла або його антигензв'язуючого фрагменту або фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі, для застосування в способі лікування раку у суб'єкта, що

60

включає введення суб'єкту ефективної кількості антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або фармацевтичної композиції, наданої в цьому документі.

1.4.1.1 Шляхи введення та дозування

Антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або композиція, описані в цьому документі, можуть бути доставлені суб'єкту різними шляхами, такими як парентеральний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, трансдермальний, інтраназальний, внутрішньопухлинний і введення в дренуючий пухлину лімфатичний вузол. В одному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або композицію вводять внутрішньовенним шляхом.

Кількість антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або композиції, які будуть ефективні при лікуванні стану, буде залежати від природи захворювання. Точна доза для застосування в композиції також буде залежати від шляху введення і серйозності захворювання.

1.4.2 Виявлення та діагностичні застосування

Анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі (див., наприклад, розділ 5.2), можна використовувати для аналізу рівнів білка B7-H4 в біологічному зразку з використанням класичних способів, відомих фахівцям в цій галузі, включаючи імуноаналізи, такі як імуноферментний аналіз (ІФА), імунопреципітація або вестерн-блотінг. Відповідні мітки для аналізу антитіл відомі в цій галузі і включають ферментні мітки, такі як глюкозооксидаза; радіоізотопи, такі як йод (¹²⁵I, ¹²¹I), вуглець (¹⁴C), сірка (³⁵S), тритій (³H), індій (¹²¹In) і технецій (⁹⁹Tc); люмінесцентні мітки, такі як люмінол; і флуоресцентні мітки, такі як флуоресцеїн і родамін, і біотин. Такі мітки можуть бути використані для мітки антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, описаного в цьому документі. Альтернативно, друге антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, який розпізнає анти-B7-H4 антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, можуть бути помічені та використані в поєднанні з анти-B7-H4 антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом для визначення рівнів білка B7-H4.

Передбачається, що аналіз рівня експресії білка B7-H4 включає якісне або кількісне вимірювання або оцінку рівня білка B7-H4 в першому біологічному зразку або безпосередньо (наприклад, шляхом визначення або оцінки абсолютного рівня білка), або відносно (наприклад, в порівнянні з рівнем білка, зв'язаним із захворюванням, в другому біологічному зразку). Рівень експресії поліпептиду B7-H4 в першому біологічному зразку може бути виміряний або оцінений і порівняний зі стандартним рівнем білка B7-H4, причому стандарт береться з другого біологічного зразка, отриманого від індивідуума, що не має розлади, або визначається шляхом усереднення рівнів від популяції індивідуумів, які не мають розладу. Як буде зрозуміло в цій галузі техніки, коли відомий "стандартний" рівень поліпептиду B7-H4, його можна багаторазово використовувати в якості стандарту для порівняння.

Використовуваний в цьому документі термін "біологічний зразок" відноситься до будь-якого біологічного зразка, отриманого від суб'єкта, клітинної лінії, тканини або іншого джерела клітин, які потенційно експресують B7-H4. Способи отримання біопсії тканин і біологічних рідин тварин (наприклад, людей) добре відомі в цій галузі. Біологічні зразки включають периферичні моноклеарні клітини крові. Біологічний зразок також може являти собою зразок крові, в якому циркулюють пухлинні клітини (або "СТС") можуть експресувати B7-H4 і виявлятися.

Описане в цьому документі анти-B7-H4 антитіло можна використовувати для прогностичних, діагностичних, моніторингових і скринінгових застосувань, включаючи застосування *in vitro* і *in vivo*, добре відомі і стандартні для кваліфікованого фахівця і засновані на цьому описі. Прогностичні, діагностичні, моніторингові та скринінгові аналізи і набори для оцінки *in vitro* і оцінки стану імунної системи та/або імунної відповіді можуть використовуватися для прогнозування, діагностики і моніторингу для оцінки зразків пацієнтів, включаючи ті, про які відомо, що вони мають або підозрюються на наявність дисфункції імунної системи або раку. Цей тип прогностичного та діагностичного моніторингу та оцінки вже на практиці використовує антитіла проти білка HER2 при раку молочної залози (HerceptTest™, Dako), де аналіз також використовується для оцінки пацієнтів при терапії антитілами з використанням Герцептіна®. Додатки *in vivo* включають спрямовану клітинну терапію і модуляцію імунної системи, а також радіозображення імунних відповідей.

Анти-B7-H4 антитіла і їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, можуть нести мітку, яка виявляється, або функціональну мітку. Коли використовуються флуоресцентні мітки, доступна в цей час мікроскопія і флуоресцентно-активованій аналіз сортувальника клітин (FACS) або комбінація обох методів, відомих в цій галузі техніки, можуть бути використані для ідентифікації та кількісного визначення специфічних зв'язуючих елементів. Анти-B7-H4 антитіла

або їх антигензв'язуючі фрагменти, описані в цьому документі, можуть нести флуоресцентну мітку. Ілюстративні флуоресцентні мітки включають, наприклад, реактивні та кон'юговані зонди, наприклад, амінокумарин, флуоресцеїн і техаський червоний, барвники Alexa Fluor, барвники Cy і барвники DyLight. Анти-B7-H4 антитіло може нести радіоактивну мітку, таку як ізотопи ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{117}Lu , ^{121}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , ^{211}At , ^{213}Bi , ^{225}Ac і ^{186}Re . Коли використовуються радіоактивні мітки, доступні в цей час процедури підрахунку, відомі в цій галузі, можуть використовуватися для ідентифікації та кількісного визначення специфічного зв'язування анти-B7-H4 антитіла або антигензв'язуючого фрагмента з B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини). У разі, коли мітка являє собою фермент, виявлення може бути виконано будь-яким з використовуваних в цей час колориметричних, спектрофотометричних, флуороспектрофотометричних, амперометричних або газометричних методів, відомих в цій галузі техніки. Це може бути досягнуто шляхом контакту зразка або контрольного зразка з анти-B7-H4 антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом в умовах, які дозволяють утворити комплекс між антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом і B7-H4. Будь-які комплекси, утворені між антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом і B7-H4, виявляють і порівнюють в зразку і контролі. У світлі специфічного зв'язування антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі, для B7-H4, антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можна використовувати для специфічного виявлення експресії B7-H4 на поверхні клітин. Описані в цьому документі антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти також можна використовувати для очищення B7-H4 за допомогою імуоафінного очищення.

Також в цей документ включено систему аналізу, яка може бути приготована в формі набору для аналізу для кількісного аналізу ступеня присутності, наприклад, B7-H4. Система або набір для тестування можуть містити мічений компонент, наприклад, мічене антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, і один або більше додаткових імуохімічних реагентів. Див., наприклад, розділ 5.6 нижче для отримання додаткової інформації про комплекти.

Також в цьому документі представлено спосіб виявлення B7-H4 в зразку, що включає приведення в контакт зазначеного зразка з антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом, які було представлено в цьому документі. У деяких аспектах в цьому документі пропонується використання антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, представленого в цьому документі, для виявлення *in vitro* B7-H4 в зразку. В одному аспекті в цьому документі представлено антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтична композиція, надана в цьому документі, для використання при виявленні B7-H4 у суб'єкта або в зразку, отриманому від суб'єкта. В одному аспекті в цьому документі представлено антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або фармацевтична композиція, надана в цьому документі, для використання в якості діагностики. В одному переважному варіанті здійснення цього винаходу, антитіло містить мітку, яка виявляється. В одному переважному варіанті здійснення цього винаходу, B7-H4 являє собою B7-H4 людини. В одному переважному варіанті цього винаходу, суб'єкт є людиною.

1.5 Набори

В цьому документі надані набори, які містять одно або більше антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, описаних в цьому документі, або їх кон'югати. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, в цьому документі надається фармацевтична упаковка або набір, що містить один або більше контейнерів, заповнених одним або більше інгредієнтами фармацевтичних композицій, описаних в цьому документі, такими як одне або більше антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів, представлених в цьому документі. При бажанні з таким контейнером(ами) може бути пов'язано повідомлення в формі, визначеній урядовим агентством, регулюючим виробництво, використання або продаж фармацевтичних препаратів або біологічних продуктів, причому повідомлення відображує схвалення агентства з виробництва, використання або продажу для введення людини.

В цьому документі також представлено набори, які можна використовувати в діагностичних способах. В одному варіанті здійснення цього винаходу, набір містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, описані в цьому документі, переважно очищене антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, в одному або більше контейнерах. У конкретному варіанті здійснення цього винаходу, описані в цьому документі набори містять по суті виділений антиген B7-H4 (наприклад, B7-H4 людини), який можна використовувати в якості контролю. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, описані в цьому документі набори додатково містять контрольне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які не реагують з антигеном B7-H4. В іншому конкретному варіанті здійснення цього винаходу, описані в цьому документі набори містять один або більше елементів для виявлення зв'язування антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента з антигеном B7-H4 (наприклад, антитіло або його

антигензв'язуючий фрагмент можуть бути кон'юговані з детектуємим субстратом таким як флуоресцентна сполука, ферментативний субстрат, радіоактивна сполука або люмінесцентна сполука або друге антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які розпізнають перше антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, можуть бути кон'юговані з детектуємим субстратом). У конкретних варіантах здійснення цього винаходу, набір, представлений в цьому документі, може містити рекомбінантний або хімічно синтезований антиген B7-H4. Антиген B7-H4, представлений в наборі, також може бути прикріплений до твердої підкладки. У більш конкретному варіанті здійснення цього винаходу, засіб виявлення описаного вище набору включає тверду підкладку, до якої приєднано антиген B7-H4. Такий набір також може містити неприкріплене мічене репортером анти-людське антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент або анти-мишаче/щуряче антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент. У цьому варіанті здійснення цього винаходу, зв'язування антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента з антигеном B7-H4 можна виявити шляхом зв'язування зазначеного репортерного-міченого антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента.

Наступні приклади пропонуються в якості ілюстрації, а не в якості обмеження.

Приклади

Приклади в цьому розділі (тобто в розділі 6) пропонуються в якості ілюстрації, а не в якості обмеження.

Приклад 1: Оцінка поширеності експресії B7-H4 при різних діагнозах

Мишаче моноклональне антитіло B7-H4 A57.1 (каталог ATCC № PTA-5180) використовували для виявлення присутності B7-H4 в архівних зразках, суміші цілих зрізів і мікрочипах пухлини. Зразки обробляли первинним антитілом і детектували з використанням системи виявлення полімеру, приєднаної до DAB (Ventana Medical Systems).

B7-H4 легко виявлявся в мембрані, а цитозоль в пухлинних тканинах збирався у різних хворих на рак, включаючи інвазивний протоковий рак, потрійний негативний рак молочної залози, рак яєчників, недрібноклітинний рак легенів і рак ендометрія. (Фіг. 1). Крім того, частота експресій також була високою в показаннях, перерахованих в Таблиці 11.

Таблиця 11

Виявлення B7-H4 в пухлинах

Тип пухлини	Загальна кількість	Кількість позитивних	Відсоток позитивних
Потрійний негативний рак молочної залози	74	58	78 %
Інвазивна протокова карцинома	51	38	74,50 %
Карцинома ендометрія	77	54	70 %
Рак яєчників	141	85	60 %
Недрібноклітинний рак легенів (плоскоклітинний)	47	19	40 %

B7-H4 експресується при інших формах раку, таких як рак нирки (наприклад, нирково-клітинний рак), рак сечового міхура (наприклад, рак уротеліальної клітини), рак підшлункової залози і рак щитоподібної залози. Див., наприклад, Zhu, J., et al., Asian Pacific J. Cancer Prev.14: 3011-3015 (2011), Krambeck A, et al., PNAS 103: 10391-10396 (2006), Fan, M. et al., Int. J. Clin.Exp. Pathol.7: 6768-6775 (2014 року), Xu, H., et al., Oncology Letters 11: 1841-1846 (2016), and Liu, W., et al., Oncology Letters 8: 2527-2534 (2014).

В подальшому експерименті поширеність B7-H4 в різних типах пухлин оцінювали за допомогою імуногістохімії (ІГХ) (Фіг. 1B). Були протестовані наступні типи пухлин і стадії захворювання: ендометріальна, інвазивна карцинома протоків молочної залози (IDC), потрійний негативний рак молочної залози (TN), потрійний негативний рак молочної залози (пізня стадія), рак яєчників, рак сечового міхура (рання стадія), недрібноклітинний рак легенів (пл. (плоскоклітинний), рання стадія), недрібноклітинний рак легенів (пл., пізня стадія), рак голови та шиї, сечового міхура (пізня стадія), дрібноклітинний рак легенів, холангіокарцинома, недрібноклітинний рак легенів (ад. (аденокарцинома)), рак щитоподібної залози, рак підшлункової залози, рак шлунка, меланома, гліобластома або мультиформна гліобластома (GBM) і карцинома меркеля. Експресію поверхневого білка B7-H4 на пухлинних клітинах оцінювали на закуплених зразках пухлин від різних типів пухлин і стадій захворювання, де це можливо (рання стадія (I/II), пізня стадія (III/IV)). Інтенсивність ІГХ з антитілом A57.1

оцінювалася за категоріями від 0 до 3, і зразки були віднесені до одного балу ІГХ по найбільшій інтенсивності, що спостерігається у як мінімум 10 % всіх пухлинних клітин на весь розріз. Всього було оцінено від 50 до 100 зразків на тип пухлини.

Приклад 2: Отримання нових антитіл проти B7-H4 людини

B7-H4-специфічні антитіла виділяли з повнорозмірних бібліотек наївних антитіл людини IgG1 з використанням системи презентації дріжджів *in vitro*. Бібліотеки призначені для імітації імунної системи; вони не містять заздалегідь визначених пар важких і легких ланцюгів. Бібліотеки були піддані безлічі раундів стратегій позитивного і негативного відбору з використанням білка B7-H4 для збагачення IgG, які перехресно реагували з мішенню B7-H4 людини, яванця і миші. Після чотирьох раундів відбору отримані IgG секвенували, і були отримані унікальні антитіла, які були оцінені як по афінності, так і по афінності мономерного зв'язування з рекомбінантним ектодоменом B7-H4, для зв'язування епітопів і для специфічного зв'язування клітин-мішеней.

Більш докладний опис способів відбору, дозрівання афінності та аналізу, які використовувалися для генерації і характеристики антитіл до B7-H4, наводиться нижче.

Матеріали і способи

Антигени були біотинільовані з використанням набору EZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation від Pierce. F(ab')₂ анти-людський капа-FITC (LC-FITC) кози, ExtrAvidin-PE (EA-PE) і стрептавідин-AF633 (SA-633) були отримані від Southern Biotech, Sigma і Molecular Probes відповідно. Розділові колонки зі стрептавідином MicroBeads і MACS LC були придбані у Miltenyi Biotec. Козій анти-людський IgG-PE (Human-PE) було отримано від Southern Biotech.

Виявлення наївних

Вісім наївних людських синтетичних дріжджових бібліотек, кожна з $\sim 10^9$ різноманітності, були розмножені, як описано раніше (див. Y.Xu et al., Addressing polyspecificity of antibodies selected from an *in vitro* yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013); WO2009036379; WO2010105256; і WO2012009568.) Для перших двох раундів відбору було проведено методику сортування магнітними кульками з використанням системи Miltenyi MACS, як описано раніше (див. Siegel et al., High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library. "J Immunol Methods 286 (1 -2), 141-153 (2004).) Якщо коротко, дріжджові клітини ($\sim 10^{10}$ клітин/бібліотека) інкубували з 10 мл 10 нМ біотинільованого злитого Fc антигену протягом 30 хв при 30 °C в промивальному буфері (фосфатно-буферний сольовий розчин (ФСБ)/0,1 % бичачий сироватковий альбумін (БСА)). Після одноразового промивання 40 мл крижаного промивального буфера осад клітин ресуспендували в 20 мл промивального буфера і до дріжджів додавали стрептавідинові мікрокульки (500 мкл) і інкубували протягом 15 хв при 4 °C. Потім дріжджі осаджували, ресуспендували в 20 мл промивального буфера і завантажували в колонку Miltenyi LS. Після завантаження 20 мл колонку промивали 3 рази 3 мл промивального буфера. Колонку потім видаляли з магнітного поля і дріжджі елюювали 5 мл живильного середовища і потім вирощували протягом ночі. Наступні раунди відбору були виконані з використанням проточної цитометрії. Приблизно 2×10^7 дріжджів саджували, тричі промивали промивальним буфером і інкубували при 30 °C або зі зменшуючимися концентраціями біотинільованого злитого Fc антигену (від 10 до 1 нМ) в рівноважних умовах, 10 нМ біотинільованих злитих Fc антигенів різних видів для отримання видової перехресної реактивності, або з реагентом для зниження поліспецифічності (PSR) для видалення неспецифічних антитіл з відбору. Для деплетування PSR бібліотеки інкубували з розведенням 1:10 біотинільованого реагенту PSR, як описано раніше (див. Y.Xu et al., Addressing polyspecificity of antibodies selected from an *in vitro* yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013).) Потім дріжджі двічі промивали промивальним буфером і фарбували LC-FITC (розведеним 1:100) і або SA-633 (розведеним 1:500), або EAPE (розведеним 1:50) вторинними реагентами протягом 15 хвилин при 4 °C. Після промивання двічі промивальним буфером клітинні осад ресуспендували в 0,3 мл промивального буфера і переносили в пробірки з кришками з фільтром. Сортування проводили з використанням сортувальника FACS ARIA (BD Biosciences) і визначали сортувальні ворота для відбору антитіл з бажаними характеристиками. Відбіркові раунди повторювалися до тих пір, поки не була отримана популяція з усіма бажаними характеристиками. Після останнього раунду сортування дріжджі висівали і відбирали окремі колонії для характеристикації.

Оптимізація антитіла

Оптимізацію антитіл проводили способом пакетної перестановки легкого ланцюга, а потім шляхом введення відмінностей в варіабельні ділянки важкого ланцюга і легкого ланцюга, як описано нижче. Комбінація деяких з цих підходів була використана для кожного антитіла.

Пакетна перестановка легкого ланцюга: Плазміді важкого ланцюга з наївних результатів відбору екстрагували з дріжджів за допомогою приладів для розбивання та захоплення, розмножували і потім очищали від *E.coli* і трансформували в бібліотеку легких ланцюгів з різноманітністю 5×10^6 . Відбори виконувалися з одним раундом MACS і чотирма раундами FACS з використанням тих же умов, що і наївне дослідження.

Відбір CDRH1 і CDRH2:CDRH3 одиночного антитіла рекомбінували в попередньо створену бібліотеку з варіантами CDRH1 і CDRH2 з різноманітністю 1×10^8 , і відбір проводили з одним раундом MACS і чотирма раундами FACS, як описано в первісному відкритті. Для кожного раунду FACS переглядали бібліотеки на предмет зв'язування PSR, видової перехресної реактивності і тиску афінності, і проводили сортування, щоб отримати популяцію з бажаними характеристиками. Для цих відборів застосовували афінні тиски з використанням знижуваних концентрацій біотинільованого антигену HIS-B7-H4 (від 100 до 1 nM) в умовах рівноваги при 30 °C.

Відбір VH Mut: Варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) було мутагенізовано за допомогою схильною до помилок ПЛР. Потім було створено бібліотеку шляхом трансформації цього мутагенізованого VH і вектора експресії важкого ланцюга в дріжджі, що вже містять плазміді легкого ланцюга батька. Відбори здійснювалися аналогічно попереднім циклам з використанням сортування FACS для двох раундів. Для кожного раунду FACS переглядали бібліотеки на предмет зв'язування PSR і тиску афінності, і проводили сортування, щоб отримати популяцію з бажаними характеристиками. Тиски афінності для цих селекцій виконували, як описано вище в селекції CDRH1 і CDRH2.

Відбір CDRL1 і CDRL2: CDRL3 одиночного антитіла рекомбінували в попередньо створену бібліотеку з варіантами CDRL1 і CDRL2 з різноманітністю $\sim 5 \times 10^5$, і відбори виконували аналогічно попереднім циклам з використанням сортування FACS протягом трьох раундів. Для кожного раунду FACS переглядали бібліотеки на предмет зв'язування PSR і тиску афінності, і проводили сортування, щоб отримати популяцію з бажаними характеристиками. Тиски афінності для цих селекцій виконували, як описано вище в селекції CDRH1 і CDRH2.

Виробництво і очищення антитіл

Клони дріжджів вирощували до насичення і потім індукували протягом 48 годин при 30 °C при струшуванні. Після індукції дріжджові клітини осаджували і супернатанти збирали для очищення. IgG очищували з використанням колонки з білком A і елюювали оцтовою кислотою, pH 2.0. Фрагменти Fab було отримано шляхом розщеплення папаїном і очищено через KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences).

Вимірювання K_D ForteBio

Вимірювання афінності ForteBio проводили на Octet RED384, як правило, як описано раніше (див. Estep et al., High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. *Mabs* 5 (2), 270-278 (2013)). Якщо коротко, вимірювання афінності ForteBio виконували, завантажуючи IgG онлайн на датчики AHQ. Датчики врівноважували в автономному режимі в буфері для аналізу протягом 30 хвилин і потім контролювали в режимі онлайн протягом 60 секунд для встановлення вихідного рівня. Датчики з навантаженими IgG піддавали дії 100 nM антигену протягом 3 хвилин, а потім переносили в буфер для аналізу протягом 3 хвилин для вимірювання невідповідності. Для оцінки моновалентної афінності замість IgG використовували Fab. Для цієї оцінки небіотинільований злитий Fc антигену завантажували в режимі онлайн на датчики AHQ. Датчики врівноважували в автономному режимі в буфері для аналізу протягом 30 хвилин і потім контролювали в режимі онлайн протягом 60 секунд для встановлення вихідного рівня. Датчики із завантаженим антигеном піддавали дії 100 nM Fab протягом 3 хвилин, а потім їх переносили в буфер для аналізу протягом 3 хвилин для вимірювання невідповідності. Кінетику аналізували з використанням моделі зв'язування 1:1.

ForteBio епітоп-специфічне сортування/блокування ліганду

Епітоп-специфічне сортування/блокування ліганда проводили з використанням стандартного перехресного аналізу сендвіч-формату. Контрольний IgG проти мішені завантажували на датчики AHQ, і незайняті Fc-зв'язуючі сайти на датчику блокували нерелевантним людським IgG1 антитілом. Потім датчики піддавали дії 100 nM цільового антигену, а потім другого антитіла проти мішені або ліганду. Додаткове зв'язування другим антитілом або лігандом після асоціації антигену вказує на незайнятий епітоп (не конкурент), тоді як відсутність зв'язування вказує на блокування епітопу (конкурент або блокування ліганду).

Чотири неконкурентних антитіла ("зв'язуючі антитіла" 1, 2, 3 і 4) було використано для ідентифікації чотирьох окремих частин ектодомену B7-H4 за допомогою SPR. Всі антитіла, згенеровані під час цієї кампанії, були потім оцінені на предмет конкурентного зв'язування з

цими чотирма зв'язуючими антитілами з ектодоменом B7-H4. Якщо антитіло B7-H4 конкурувало з одним із чотирьох зв'язуючих антитіл (наприклад, зв'язуюче антитіло 1), було визначено, що антитіло B7-H4 знаходиться в цьому BIN (наприклад, BIN 1). Якщо антитіло B7-H4 конкурувало з двома із чотирьох зв'язуючих антитіл (наприклад, зв'язуючими антитілами 2 і 3), визначали, що антитіло B7-H4 знаходиться в обох цих BIN (наприклад, BIN2/3).

Антитіла IgG потрапляли щонайменше в чотири зв'язуючі групи, причому > 90 % антитіл зв'язувалися з B7-H4 людини/цино або миші з афінною відповіддю в діапазоні від > 0,1 нМ до < 100 нМ. З рекомбінантних білкових зв'язуючих приблизно 75 % також зв'язуються з B7-H4 на клітинах.

Аналіз зв'язування клітин

100000 клітин із надекспресією антигену промивали промивальним буфером та інкубували з 100 мкл 100 нМ IgG протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Потім клітини двічі промивали промивальним буфером та інкубували із 100 мкл 1:100 анти-людського IgGPE протягом 15 хвилин на льоду. Потім клітини двічі промивали промивальним буфером і аналізували на аналізаторі FACS Canto II (BD Biosciences).

Аналіз зв'язування PSR

Аналіз PSR проводили, як описано раніше (див. Xu Y, et al. (2013). Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: A FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. *Protein Eng Des Sel* 26 (10): 663-670). Коротко кажучи, розчинні мембранні білки отримували з клітин CHO. Фракцію збагаченої мембрани біотинілювали з використанням NHS-LCBiotin (Pierce, Thermo Fisher). Цей поліспецифічний реагент інкубували з IgG-представляючими дріжджами з наступним промиванням. Потім до суміші додавали вторинну суміш для мічення (Екстравідін-R-PE, анти-людський LC-FITC і йодид пропідія). Зразки аналізували на аналізаторі FACSCanto II (BD Biosciences) з використанням інжектора зразків HTS. Дані проточної цитометрії були проаналізовані на середню інтенсивність флуоресценції (MFI) в каналі R-PE для оцінки неспецифічного зв'язування. Значення MFI були нормалізовані від 0 до 1 на основі трьох еталонних антитіл, які демонструють низькі, середні і високі значення MFI PSR.

Динамічна скануюча флуориметрія

10 мкл 20x Sypro Orange додають до 20 мкл 0,2-1 мг/мл розчину мАт або Fab. Прилад RT-PCR (BioRad CFX96 RT PCR) використовується для підвищення температури пластини для зразка з 40 до 95 °C з кроком 0,5 °C, з урівноваженням протягом 2 хвилин при кожній температурі. Негатив першої похідної для необроблених даних використовується для вилучення Tm.

AC-SINS

Аналіз AC-SINS виконували, як описано раніше (див. Liu Y, et al. (2014). High-throughput screening for developability during early-stage antibody discovery using self-interaction nanoparticle spectroscopy. *MAbs* 6 (2):483-492). Коротко кажучи, наночастинки золота (Ted Pella Inc.) покривали 80 % захоплюючим Fc анти-людськими IgG кози (Jackson ImmunoResearch) і 20 % поліклональними неспецифічними антитілами кози (Jackson ImmunoResearch). Потім антитіла, які становлять інтерес, інкубували з частинками протягом 2 годин і вимірювали зрушення довжини хвилі, використовуючи Molecular Devices SpectraMax M2 з програмним забезпеченням SoftMax Pro6. Самовзаємодіючі клони демонструють більш високе зрушення довжини хвилі від зразка ФСБ.

Приклад 3: Структурна характеристика людських моноклональних антитіл проти B7-H4

Антитіла B7-H4 є ізотипом IgG1/каппа людини. Важкі варіабельні ділянки (VH) складаються з алелей з генів зародкової лінії VH1, VH3 і VH4 і варіабельних легких (VL) з алелей з генів зародкової лінії, які включають Vk1 і Vk3. Деякі підмножини антитіл мають високу ідентичність у відповідних ділянках CDR VH і VL, яка може становити від 72 до 100 %. Антитіла, які мають один і той же алель зародкової лінії, мають високу ідентичність в своїх каркасних (FR) ділянках VH і VL, яка коливається в межах 88-100 %. Послідовності антитіл до B7-H4 представлено в Таблицях 1-10.

Приклад 4: Характеризація зв'язування моноклональних антитіл з білком B7-H4

Афінність зв'язування анти-B7-H4 антитіл з позаклітинним доменом B7-H4 (ECD) визначали за допомогою інтерферометрії біослоя (BLI). Аналізи афінності ForteBio більш докладно описано вище в Прикладі 2. Якщо коротко, рекомбінантний білок B7-H4-hulgG1 людини (SEQ ID NO: 409) іммобілізували на кінчиках білка А з подальшим ізотиповим контролем hlgG1 для насичення будь-яких сайтів, які залишилися, зв'язування на кінчику захоплення. Анти-B7-H4 антитіла потім оцінювали на зв'язування. Крім того, зв'язування антитіла з B7-H4 мавпи-яванця (SEQ ID NO: 2) і миші (SEQ ID NO:3) було також оцінено з використанням того ж протоколу.

Результати підсумовано у Таблиці 12.

B7-H4-hulgG1:

MASLGQILFWSIIIIILAGAIALIIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWLKEG
VLGLVHEFEKKGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASRLKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANL
EYKTGAFSMPEVNVNDYNASSETLRCEAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTM
KVVSVLYNVNTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTSEIKRRSHLQLLNSKASGSEPKSSDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 409)

Таблиця 12

Зв'язування антитіла B7-H4 з позаклітинним доменом за допомогою інтерферометрії біослоя

Антитіло	BIN	B7-H4 людини			B7-H4 мавпи-яванця:			B7-H4 миші		
		K _D (M)	k _{on} (1/Mc)	k _{off} (1/c)	K _D (M)	k _{on} (1/Mc)	k _{off} (1/c)	K _D (M)	k _{on} (1/Mc)	k _{off} (1/c)
15441	2	7,15E-09	1,22E+06	8,72E-03	5,46E-08	1,33E+06	7,27E-02	NB	-	-
15461	2/3	6,29E-08	3,81E+05	2,40E-02	6,21E-08	4,34E+05	2,70E-02	5,57E-08	3,05E+05	1,70E-02
15462	2/3	PF	-	-	6,65E-08	6,72E+05	4,47E-02	8,31E-08	4,59E+05	3,81E-02
15465	2/3	5,13E-08	4,84E+05	2,48E-02	5,11E-08	5,44E+05	2,78E-02	8,96E-08	2,96E+05	2,65E-02
15472	4	7,11E-09	7,00E+05	4,97E-03	7,80E-09	7,46E+05	5,82E-03	3,80E-08	4,22E+05	1,60E-02
15478	4	3,25E-08	4,77E+05	1,55E-02	3,11E-08	5,44E+05	1,69E-02	NB	-	-
15483	2/3	PF	-	-	1,08E-07	3,80E+05	4,09E-02	2,63E-07	2,65E+05	6,95E-02
15489	2/3	6,37E-08	3,66E+05	2,33E-02	7,21E-08	3,98E+05	2,87E-02	2,01E-07	2,93E+05	5,90E-02
15495	2	9,44E-09	2,89E+06	2,72E-02	5,17E-09	3,25E+06	1,68E-02	NB	-	-
15503	2	1,04E-08	1,96E+06	2,05E-02	6,32E-09	1,82E+06	1,15E-02	NB	-	-
20496	Інший	8,05E-10	6,89E+05	5,55E-04	7,21E-10	7,90E+05	5,69E-04	2,46E-08	6,92E+05	1,71E-02
20500	3	5,97E-09	3,91E+05	2,33E-03	5,47E-09	4,18E+05	2,29E-03	8,25E-09	4,08E+05	3,36E-03
20501	3	2,56E-09	9,80E+05	2,51E-03	2,42E-09	1,02E+06	2,46E-03	3,35E-09	1,12E+06	3,75E-03
20502	3	1,20E-09	9,36E+05	1,15E-03	1,20E-09	9,62E+05	1,12E-03	3,40E-09	6,32E+05	2,13E-03
20502,1	3	3,07E-09	4,87E+05	1,50E-03	2,64E-09	5,28E+05	1,39E-03	3,99E-09	5,20E+05	2,07E-03
20506	3	1,69E-09	4,41E+05	7,46E-04	1,48E-09	4,58E+05	6,78E-04	3,53E-09	4,66E+05	1,64E-03
20513	3	3,98E-09	4,53E+05	1,80E-03	3,67E-09	4,91E+05	1,80E-03	4,57E-09	5,17E+05	2,36E-03
20516	3	1,80E-08	4,10E+05	7,38E-03	1,76E-08	4,45E+05	7,83E-03	4,14E-08	3,98E+05	1,65E-02
22208	3	5,67E-09	1,84E+05	1,04E-03	5,44E-09	1,99E+05	1,08E-03	1,67E-08	9,95E+04	1,67E-03
22213	3	1,44E-08	4,96E+04	7,13E-04	7,48E-09	6,44E+04	4,82E-04	1,37E-08	4,03E+04	5,52E-04
22216	3	1,47E-09	2,45E+05	3,59E-04	1,47E-09	2,45E+05	3,59E-04	1,47E-09	2,45E+05	3,59E-04

Крім того, афінність зв'язування обраних анти-B7-H4 антитіл з N-кінцевим доменом B7-H4 людини (B7-H4 IgV-hulgG1; SEQ ID NO: 410) визначали за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR). Якщо коротко, Fab анти-людського антитіла іммобілізували на поверхні SPR-чіпа, дериватизованого карбоксилем, і анти-B7-H4 антитіло захоплювали на отриманій поверхні при 5 мкг/мл протягом 30 секунд. IgV-hulgG1 B7-H4 в різних концентраціях (0 нМ, 3,7 нМ, 11,1 нМ, 33,3 нМ, 100 нМ і 300 нМ) потім пропускали через поверхню і дозволяли зв'язуватися з анти-B7-H4 антитілами під час асоціації фази з наступним промиванням буфером під час фази дисоціації. Дані підганяли, використовуючи модель зв'язування 1:1, і результати підсумовано у Таблиці 13.

IgV-hulgG1 B7-H4:
 MASLGQILFWSIISIIILAGAIALIIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWLKEG
 VLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASRLKQVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNANL
 EYKLTGAFSGSEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV
 KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 410)

Таблиця 13

Зв'язування антитіла B7-H4 з N-кінцевим доменом за допомогою поверхневого плазмонного резонансу

Антитіло	BIN	B7-H4 людини		
		K _D (M)	K _{on} (1/Mc)	K _{off} (1/c)
15461	2/3	3,04E-08	1,71E+05	5,19E-03
15462	2/3	1,69E-08	2,95E+05	4,98E-03
15465	2/3	1,73E-08	2,41E+05	4,17E-03
15483	2/3	1,84E-08	2,41E+05	4,43E-03
15489	2/3	2,37E-08	1,64E+05	3,89E-03
20502	3	2,03E-09	1,78E+05	3,61E-04

Таким чином, множинні аналізи демонструють, що антитіла зв'язуються з B7-H4.

Приклад 5: Епітопне картування

Групи для зв'язування анти-B7-H4 антитіл визначали за допомогою інтерферометрії біошару (BLI). Аналізи картування епітопів більш докладно описано вище в Прикладі 2. Якщо коротко, перше анти-B7-H4 антитіло було захоплено на кінчиках білка А, а потім контрольне антитіло hulgG1 для насичення додаткових сайтів зв'язування на кінчиках. Потім сенсорні кінчики піддавали дії антигену (B7-H4-hulgG1) (SEQ ID NO: 409), а потім другого анти-B7-H4 антитіла, яке потім оцінювали на зв'язування. Епітопні групи визначали шляхом порівняння зі зв'язуванням після того, що не-B7-H4-антитіло використовували в якості першого антитіла. Результати підсумовано у Таблиці 12.

Приклад 6: Характеризація зв'язування моноклональних антитіл з B7-H4, які експресуються на поверхні клітин

Клітинні лінії HEK293T трансфіковані для експресії повнорозмірного B7-H4 людини, мавп'явця, миші або щура. Крім того, ендогенна людська B7-H4-експресуючу клітинна лінія раку молочної залози SK-BR-3 було використано для оцінки здатності антитіл зв'язуватися з B7-H4, які експресуються на поверхні клітини. 1×10^5 батьківських клітинних ліній HEK293T або трансфікованих HEK293T інкубували з 100 нМ антитіл B7-H4. Після інкубації клітини осаджували, промивали і інкубували із вторинним міченим антитілом, і зразки збирали на проточному цитометрі. Кратність зв'язування по батьківській клітинній лінії (FOP) розраховували таким чином: MFI-трансфіковані клітини HEK293T/MFI-батьківські клітини HEK293T. Вважалося, що значення FOP більше 10 демонструє специфічне зв'язування.

Щоб оцінити активність зв'язування клітин антитілами B7-H4, 1×10^5 клітин SK-BR-3 або клітин 293, трансфікованих для експресії B7-H4 мавп'явця, мишей або щурів, інкубували з титруючими дозами антитіл B7-H4. Після інкубації клітини осаджували, промивали і інкубували із вторинним міченим антитілом, і зразки збирали на проточному цитометрі. Дані аналізували з використанням програмного забезпечення FlowJo, і MFI наносили на графік в залежності від концентрації антитіл. Активність зв'язування клітин EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).

Всі антитіла B7-H4 продемонстрували зв'язування з клітинами HEK293T, які експресували

- 5 В7-Н4 людини, В7-Н4 мавпи-яванця або В7-Н4 миші. Антитіла також продемонстрували сильне дозозалежне зв'язування з клітинами SK-BR-3, ендогенно експресуючими В7-Н4 людини на клітинній поверхні або клітинними лініями НЕК293Т, які трансфіковано для експресії В7-Н4 мавпи-яванця, миші або щура на клітинній поверхні. Ці дані демонструють, що більшість антитіл В7-Н4 повністю перехресно-реактивно реагують з В7-Н4 мавпи-яванцем, мишей і щурів (Фіг. 2А і Фіг. 2В, Таблица 14).

Таблица 14

В7-Н4 антитіло, яке зв'язується з клітинною поверхнею В7-Н4

Антитіло	BIN	293-huB7-Н4 (FOP)	293-супоВ7-Н4 (FOP)	293-моВ7-Н4 (FOP)	SK-BR-3 (EC50; нМ)	293-супоВ7-Н4 (EC50; нМ)	293-мишаВ7-Н4 (EC50; нМ)	293-щурВ7-Н4 (EC50; нМ)
15441	2	67	9	3	34,29	ND	ND	ND
15461	2/3	333	610	887	5,66	6,77	6,37	1,67
15462	2/3	530	416	456	4,55	5,29	5,40	1,13
15465	2/3	626	1324	690	2,13	4,90	5,34	1,47
15472	4	580	1279	685	8,86	-	-	-
15478	4	518	1130	125	PF	-	-	-
15483	2/3	805	1012	1402	14,81	17,4	8,82	1,87
15489	2/3	612	1118	674	31,73	13,7	17,5	4,55
15495	2	619	524	6	61,2	-	-	-
15503	2	289	877	5	PF	-	-	-
20496	Ін-ший	179	758	604	7,60	7,91	6,70	ND
20500	3	182	630	478	1,54	3,38	4,00	1,14
20501	3	205	728	546	1,90	3,89	4,67	1,15
20502,1	3	200	683	559	2,50	4,94	5,57	1,26

- 10 Приклад 7: Характеризація активності блокади Т-клітинної контрольної точки моноклонального антитіла

- 15 Для того щоб охарактеризувати активність блокади Т-клітинної контрольної точки антитіл В7-Н4, первинні Т-клітини людини були збагачені мононуклеарними клітинами периферичної крові (МКПК) з використанням набору для збагачення Т-клітин EasySep™ людини відповідно до інструкцій виробника. Збагачені Т-клітини інкубували при 2×10^5 клітин/мл з анти-CD3/анти-CD28 Dynabeads, у співвідношенні одна кулька на клітину, при 37 °С. Через шість днів кульки магнітно видаляли, а Т-клітини промивали та інкубували при 1×10^6 клітин/мл з 10 од/мл ІЛ-2 при 37 °С.
- 20 Через чотири дні Т-клітини промивали та інкубували в концентрації 1×10^6 клітин/мл разом зі штучними антигенпрезентуючими клітинами (іАПК) в концентрації 2×10^6 клітин/мл при 37 °С в присутності 10 мкг/мл антитіла або титрування дози антитіла. іАПК представляють собою клітинну лінію НЕК293Т, яку було трансфіковано для спільної експресії формату scFv анти-людського CD3-клона ОКТ3 і повнорозмірного В7-Н4 людини на клітинній поверхні. іАПК обробляли мітоміцином С протягом однієї години при 37 °С, а потім ретельно промивали перед додаванням до спільної культури Т-клітин. Через 72 години після спільного культивування Т-клітин, іАПК та антитіла В7-Н4 планшети центрифугували, супернатанти збирали і оцінювали на продукування ІФН γ за допомогою ІФА, а клітини збирали і фарбували для оцінки проліферації за допомогою FACS (зокрема, клітини в кожній лунці інкубували з антитілами проти CD4 і CD8).
- 25 Потім клітини промивали, фіксували, пермеабілізували та інкубували з реагентом Edu-Click відповідно до інструкцій виробника. Клітини відмивали і кількість проліферуючих CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ або загальної кількості Т-клітин вимірювали за допомогою проточної цитометрії. Дані було проаналізовано з використанням програмного забезпечення FlowJo. Для зразків, оброблених тільки однієї концентрацією антитіла, дані були розраховані та представлені як кратне збільшення в порівнянні зі зразками, які оброблено контрольним hulgG. Для зразків, оброблених дозами титрування антитіла, графік залежності продукції ІФН γ в залежності від концентрації антитіла і ефективність EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).
- 30
- 35

Всі антитіла BIN2/3 і BIN3 відтворювано приводили до активності блокади Т-клітинної контрольної точки, що вимірювалося по збільшенню продукції ІФН γ та/або CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ або проліферації загальної кількості Т-клітин. На Фіг. 3А продемонстровано, що антитіло 15441

- збільшує проліферацію Т-клітин щонайменше на 3 % і збільшує проліферацію CD4+ і CD8+ Т-клітин щонайменше на 2 %. На Фіг. 3А також продемонстровано, що антитіло 15461 збільшує проліферацію Т-клітин щонайменше на 21 %, збільшує проліферацію CD4+ Т-клітин щонайменше на 9 % і збільшує проліферацію CD8+ Т-клітин щонайменше на 11 %. На Фіг. 3В-3D продемонстровано інші дозозалежні активності блокади Т-клітинної контрольної точки.

Таблиця 15

Антитіло B7-H4 - активність блокади Т-клітинної контрольної точки

Антитіло	BIN	Аналіз іАПК (EC50 +/- СВ; нМ)	Донор 1 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 2 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 3 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 4 (Макс. ІФН γ , пг/мл)
15461	2/3	531,18 +/-403,66	311,64	164,66	1957,34	986,73
15462	2/3	1312,01 +/-1112,5	205,72	176,33	1661,59	484,8
15465	2/3	4310,72 +/-7642,6	230,45	133,64	1523,82	865,22
15483	2/3	728,84 +/-711,1	93,2	87,84	1382,03	939,04
15489	2/3	291,31 +/-327,82	82,47	96,63	1133,02	799,9

Таблиця 16

B7-H4 антитіло, яке зв'язується з клітинною поверхнею B7-H4

Антитіло	BIN	Аналіз іАПК (EC50 +/- СВ; нМ)	Донор 1 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 2 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 3 (Макс. ІФН γ , пг/мл)	Донор 4 (Макс. ІФН γ , пг/мл)
20496	Інший	PF	185,88	H3	H3	H3
20500	3	0,84 +/-0,35	821	273,83	117,9	4027,1
20501	3	0,79 +/-0,18	849,6	310	135,6	4493,1
20502,1	3	0,79 +/-0,03	937	303,9	174,02	4269,7
20506	3	1,25 +/-0,26	980,8	258,8	86,1	2301,8
20513	3	1,16 +/-0,16	658,8	240,3	91,1	1634,5
20516	3	PF	H3	441,1	H3	H3
22213	3	1,79 +/-1,83	H3	H3	H3	H3

Приклад 8: Генерація афукозильованих і фукозильованих моноклональних антитіл

- Антитіла з Fc ділянками, які мають знижений вміст фукози в гліканових фрагментах, можуть проявляти більшу активність АЗКЦ в порівнянні з повністю фукозильованим антитілом (Niwa R et al., Clinical Cancer Research 11 (6): 2327-36 (2005)). Антитіла B7-H4 генерувалися в клітинах CHO-х (Yamane-Ohnuki N, et al. Biotechnology and Bioengineering 87 (5):614-22 (2004)), щоб продукувати нормально фукозильовані антитіла і в клітинній лінії CHO, розробленій для продукування афукозильованих антитіл (клітини CHO-y) (id.).

Приклад 9: Характеризація зв'язування афукозильованих і фукозильованих моноклональних антитіл

- Фукозильовані та афукозильовані анти-B7-H4 антитіла характеризували SPR, слідуючи протоколу, як описано в Прикладі 4. Антитіла демонстрували подібне зв'язування з білком B7-H4 людини і, таким чином, гликозилювання не впливало на зв'язування (Таблиця 17).

Таблиця 17

Зв'язування афукозильованих і фукозильованих антитіл

Антитіло	BIN		B7-H4 людини			SK-BR-3 (EC50; нМ)	293- супоB7- H4 (EC50; нМ)	293- мишаB7- H4 (EC50; нМ)	293- щурB7- H4 (EC50; нМ)
			K _D (М)	K _{on} (1/Мс)	K _{off} (1/с)				
20502	3	Фукозильований	2,58E-09	4,28E+05	1,10E-03	0,571	3,291	4,371	2,486
20502	3	Афукозильований	2,74E-09	4,19E+05	1,15E-03	0,483	2,923	1,655	2,446
20506	3	Фукозильований	1,93E-09	3,65E+05	7,03E-04	0,739	1,770	1,77	3,249
20506	3	Афукозильований	2,01E-09	3,60E+05	7,25E-04	0,767	1,769	1,769	PF
22213	3	Фукозильований	5,81E-09	1,53E+05	8,88E-04	0,651	5,199	2,445	4,401
22213	3	Афукозильований	5,11E-09	1,69E+05	8,62E-04	0,667	3,878	2,453	3,545

Фукозильовані і афукозильовані анти-B7-H4 антитіла також характеризували проточною цитометрією. У цих експериментах клітинні лінії HEK293T трансфіковано для експресії повнорозмірного B7-H4 людини, мавпи-яванця, миші або щура. Крім того, ендogenous людські B7-H4-експресуючі клітинні лінії раку молочної залози SK-BR-3 використовували для оцінки ефективності зв'язування клітин антитілами B7-H4. 1×10^5 клітин SK-BR-3 або клітин 293, трансфікованих для експресії повнорозмірного B7-H4 людини, мавпи-яванця, миші або щура, інкубували з титруючими дозами антитіл B7-H4. Після інкубації клітини осаджували, промивали, інкубували із вторинним міченням антитілом, і запускали на проточному цитометрі. Дані було проаналізовано з використанням програмного забезпечення FlowJo. MFI наносили на графік в залежності від концентрації антитіла, і активність зв'язування клітин EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).

Антитіла B7-H4 продемонстрували сильне дозозалежне зв'язування з клітинами SK-BR-3, які ендogenous експресують B7-H4 на клітинній поверхні або 293 клітинними лініями, трансфікованими для експресії B7-H4 мавпи-яванця, миші або щура на клітинній поверхні. На ефективність зв'язування і перехресну реактивність видів не впливало те, чи було антитіло фукозильованим або афукозильованим (Фіг. 4А-4Д і Таблиця 17).

Приклад 10: Зв'язування афукозильованих і фукозильованих моноклональних антитіл з алелем V158 рецептора IIIa (FcγRIIIa) Fcγ людини

Антитіло 20502 продукували як фукозильоване (Ат-Ф), так і афукозильоване (Ат-А) і тестували на афінність зв'язування Fc ділянки з FcγRIIIa (V158) за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (SPR). Якщо коротко, білок А було ковалентно приєднано до декстранового чіпу з використанням набору для поєднання аміну з 100 мМ етилендіаміном в 100 мМ буфера борнокислого натрію, рН 8,0 в якості блокуючого реагента. Ат-А або Ат-Ф збирали при 2 щільностях в окремих проточних кюветах, і дериватизований потік білка А слугував в якості еталонного контролю. Fc-гама RIIIa (V158) розбавляли в робочому буфері HBS-P+ і вводили в 6 концентраціях (0 нМ, 1,37 нМ, 12,3 нМ, 37 нМ, 111 нМ, 333 нМ і 1000 нМ) в двох повторностях. Константу асоціації, константу дисоціації і афінність для зв'язування Ат-А розраховували з використанням моделі зв'язування 1:1 програмного забезпечення для оцінки Biacore T200. Константу афінності для зв'язування Ат-А і Ат-Ф визначали з використанням моделі афінного стану програмного забезпечення для оцінки Biacore T200. Афукозильоване антитіло B7-H4 (Ат-А) має в 140 разів вищу афінність до Fc-гама-рецептора IIIa (V158), ніж те ж саме антитіло з фукозильованим Fc (Ат-Ф) (Фіг. 5А і Фіг. 5В, Таблиця 18).

Таблиця 18

Зв'язування алелі V158 Fc γ рецептора IIIa (Fc γ RIIIa)

	ka (1/Mc)	kd (1/c)	K _D (нМ)
Ат-А	6,46E+05	9,54E-10	15
Ат-F	N/A	N/A	210

Приклад 11: Активність блокади Т-клітинної контрольної точки афукозильованих і фукозильованих моноклональних антитіл

5 Первинні людські Т-клітини були збагачені із МКПК з використанням набору для збагачення людських Т-клітин EasySep™ відповідно до інструкцій виробника. Збагачені Т-клітини інкубували при 2×10^5 клітин/мл з анти-CD3/анти-CD28 Dynabeads, у співвідношенні одна кулька на клітину, при 37 °C. Через шість днів кульки магнітно видаляли, а Т-клітини промивали та інкубували при 1×10^6 клітин/мл з 10 од/мл ІЛ-2 при 37 °C. Через чотири дні Т-клітини промивали та інкубували при 1×10^6 клітин/мл разом зі штучними антигенпрезентуючими клітинами (іАПК) при концентрації 2×10^6 клітин/мл при 37 °C в присутності титрування дози антитіла В7-Н4. іАПК обробляли мітоміцином при 37 °C, а потім ретельно промивали перед додаванням до спільної культури Т-клітин. Через 72 години після спільного культивування Т-клітин, іАПК і антитіл до В7-Н4 планшети центрифугували, і супернатант збирали і оцінювали на продукування ІФН γ за допомогою ІФА. Продукцію ІФН γ наносили на графік в залежності від концентрації антитіла, і ефективність EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).

15 Антитіла В7-Н4 продемонстрували сильну активність блокади Т-клітинної контрольної точки, що вимірювалося по збільшенню продукції ІФН γ . Більш того, не було очевидної різниці в ефективності між афукозильованими і фукозильованими антитілами (Фіг. 6А і Таблиця 19).

Таблиця 19

Активність блокади контрольних точок Т-клітин

Антитіло	BIN	Аналіз іАПК (EC50 +/- СВ; Hm)	
		Афукозильований	Фукозильований
20502	3	0,89 +/-0,44	0,74 +/-0,39
20506	3	1,05 +/-0,28	0,95 +/-0,46
22213	3	0,16 +/-0,05	0,17 +/-0,08

Потім первинні Т-клітини людини були збагачені донорськими МКПК HLA-A2+ з використанням набору для виділення Рап Т-клітин людини, слідуючи інструкціям виробника. Експресуючі TCR MART-I Т-клітини генерували, спочатку активуючи 5×10^6 збагачених Рап Т-клітин $1,5 \times 10^7$ анти-CD3/анти-CD28 Dynabeads, 100 нг/мл ІЛ-2 і 15 нг/мл ІЛ-7 протягом 48 годин. Потім 5×10^6 активованих Т-клітин трансдукували лентівірусними частинками MART-I TCR в присутності 200 нг/мл ІЛ-2, 30 нг/мл ІЛ-7 і 10 мкг/мл полібрена. Через 24 години після трансдукції Т-клітини MART-I TCR+ Рап розмножували протягом 15-денного періоду в присутності 33,3 нг/мл ІЛ-2 і 5 нг/мл ІЛ-7. Для створення ліній клітин-мішеней, що експресують HLA-A2, ендogenousні лінії клітин раку молочної залози людини, що експресують В7-Н4, MDA-MB-468 і SK-BR-3, трансдукували лентівірусними частинками HLA-A2 протягом 48 годин. Крім того, В7-Н4 був нокаутований з клітинної лінії HLA-A2+ SK-BR-3. Т-клітини MART-I TCR+ Рап спільно культивували в присутності різних ліній клітин-мішеней при співвідношенні Е:Т 1:1, 500 мкг/мл пептиду MART-I і 67 нМ В7-Н4 антитіла 20502 (афукозильованого) або ізотипового контролю людини. Через 24 години після спільної інкубації планшети центрифугували і супернатант збирали і оцінювали на продукування ІЛ-2 AlphaLisa відповідно до інструкцій виробника.

40 Як продемонстровано на Фіг. 6В, В7-Н4 продемонстрував активність ліганду Т-клітинної контрольної точки в цьому аналізі, коли він ендogenousно експресується на фізіологічних рівнях, оскільки продукування ІЛ-2 було зменшено в лунках, що містять клітини SK-BR-3 В7-Н4+, відносно SK-BR-3 КО клітин. Крім того, антитіло В7-Н4 також продемонструвало активність блокади Т-клітинної контрольної точки, виміряну по збільшенню продукції ІЛ-2 в порівнянні з клітинами, обробленими ізотиповим контролем (Фіг. 6В). Таким чином, ці дані підтверджують активність блокади Т-клітинної контрольної точки антитіла В7-Н4 20502 (афукозильований) і

показують, що B7-H4 антитіла 20502 забезпечує активність блокади Т-клітинної контрольної точки в клітинах, які ендогенно експресують B7-H4.

Приклад 12: Афукозильовані та фукозильовані моноклональні антитіла з активністю АЗКЦ

Антитіла B7-H4 оцінювали на активність АЗКЦ проти лінії клітин-мішеней, що експресують B7-H4. Зокрема, первинні клітини МКПК людини активували цитокином при 1×10^6 клітин/мл з 200 од/мл ІЛ-2 при 37 °С. На наступний день клітини промивали та інкубували при співвідношенні ефектор:мішень 40:1 з клітинами-мішенями SK-BR-3, які були помічені кальцеїном-АМ. Через 4 години після інкубації лізис клітин-мішеней визначали кількісно за допомогою флуориметра. Зразок, оброблений Трітон/Х, слугував в якості контрольного зразка з максимальним лізисом, тоді як зразок, оброблений тільки середовищем, слугував в якості контрольного зразка з фоновим лізисом. Відсоток (%) питомого лізису розраховували в такий спосіб: $[1 - ((\text{зразок} - \text{контроль середовища}) / (\text{максимальний лізис} - \text{контроль середовища}))] \times 100$. Відсоток (%) специфічного лізису наносили на графік в залежності від концентрації антитіла, і ефективність EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).

Антитіла B7-H4 продемонстрували сильну дозозалежну активність АЗКЦ проти ендогенної експресуючої B7-H4 лінії клітин молочної залози SK-BR-3. Крім того, афукозильовані антитіла продемонстрували значно вищу активність АЗКЦ в порівнянні з фукозильованими антитілами (Фіг. 7 і Таблиця 20).

Таблиця 20

Активність АЗКЦ

Антитіло	BIN	Аналіз АЗКЦ (EC50 +/- СВ; Hm)	
		Афукозильований	Фукозильований
20502	3	0,0007 +/-1,1×10E-3	0,0370 +/-6,2E-2
20506	3	0,0015 +/-2,5×10E-3	0,0135 +/-2,1E-2
22213	3	0,0015	0,014

Приклад 13: Кореляція активності АЗКЦ з щільністю рецептора

Щільність B7-H4 кількісно визначалася на поверхні клітин SK-BR-3, HCC1569, ZR-75-1, MDA-MB-48 і HCC1964 за допомогою FACS у відповідності зі специфікаціями виробника. Зокрема, 1×10^5 клітин інкубували з 15 мкг/мл антитіла B7-H4 на льоду протягом 25 хвилин. Паралельно одну краплю мікросфер Quantum TM Simply Cellular (QSC) (попередньо покритих збільшуваними концентраціями анти-мишачого антитіла захоплення IgG) також інкубували з 15 мкг/мл антитіла B7-H4 на льоду протягом 25 хвилин. Після інкубації клітини і мікросфери QSC осаджували і промивали, а зразки збирали на проточному цитометрі. Дані було проаналізовано з використанням програмного забезпечення FlowJo. Середню інтенсивність флуоресценції (MFI) було розраховано і введено в електронну таблицю QuickCal®. Регресію, що зв'язує значення флуоресцентного каналу кожної кульки з його попередньо призначеним значенням ємності зв'язування антитіл (ABC), буде розраховано автоматично. Значення ABC було призначено після додавання значень MFI для помічених комірок в шаблон).

Антитіла B7-H4 оцінювали на активність АЗКЦ проти ліній клітин-мішеней, що експресують B7-H4, з різними рівнями щільності B7-H4 поверхні клітин. Зокрема, 1×10^4 клітин-мішеней SK-BR-3, HCC1569, ZR-75-1, MDA-MB-468 або HCC1964 спільно інкубували з титруванням дози антитіла B7-H4 при 4 °С. Через 25 хвилин розморожували одноразовий флакон репортерних клітин Jurkat-huCD16 від Promega, і $7,5 \times 10^4$ клітин додавали до суміші клітин-мішеней/антитіла B7-H4 і інкубували при 37 °С. Через 24 години зразки доводили до кімнатної температури (КТ) і інкубували з буфером Bio-Glo. Субстрат і люмінесценцію кількісно визначали на зчитувальному пристрої для міток EnVision. Дані наносили на графік в залежності від концентрації антитіла, і ефективність EC50 розраховували з використанням підгонки кривої нелінійної регресії (GraphPad Prism).

Активність АЗКЦ антитіл B7-H4 залежала від щільності поверхні клітин B7-H4: у міру того, як кількість молекул клітинної поверхні зменшувалася, величина максимальної активності АЗКЦ також зменшувалася. Крім того, афукозильовані антитіла продемонстрували поліпшену активність АЗКЦ в порівнянні з фукозильованими антитілами, особливо щодо клітин-мішеней з більш низькими рівнями щільності клітинної поверхні B7-H4 (Фіг. 8).

Приклад 14: In vivo протипухлинна ефективність

Семитижневі самки мишей BALB/c були придбані в Charles River Laboratories (Холлістер, Каліфорнія) і були акліматизовані протягом не більше трьох тижнів до початку досліджень.

Клітинна лінія мишачої колоректальної карциноми CT26 була розроблена для експресії хімерного білка, що складається з позаклітинного домену мишачого B7-H4 з трансмембранним доменом мишачого B7H3. Ці пухлинні клітини імплантували підшкірно на правий бік мишей при $1,0 \times 10^6$ клітин/200 мкл/миша. Перед інокуляцією клітини культивували не більше трьох пасажів в середовищі RPMI 1640, доповненому 10 % інактивованою нагріванням фетальної бичачої сироваткою (FBS), 2 mM L-глутамін. Клітини вирощували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂. Після досягнення 80-85 % злиття клітини збирали і ресуспендували в суміші 1:1 безсироваткової RPMI 1640 і Matrigel при 5×10^6 клітин на мілілітр).

Мишей контролювали двічі в тиждень після імплантації клітин на предмет зростання пухлини. Для вимірювання пухлини довжину і ширину кожної пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля, і обсяг розраховували за формулою: об'єм пухлини (мм³) = (ширина (мм) x довжина (мм)²)/2. В день початку лікування вимірювали всі пухлини, виключали викиди і мишей випадковим чином розподіляли по групах лікування. Для лікування анти-B7-H4, використані антитіла включають 20502 (Фіг. 9A) і 22213 (Фіг. 9B). В якості контролю мишам вводили поліклональний IgG людини (Bio X Cell, BE0092) або IgG2a миші (Bio X Cell, BE0085). Антитіла вводили чотири рази за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції два рази в тиждень, починаючи з 4 або 5 дня після інокуляції.

Пухлини продовжували вимірювати, щонайменше, два рази на тиждень, поки об'єм пухлини не перевищив 10 % маси тварини або приблизно 2000 мм³. Зміну розміру пухлини показано на графіку окремих пухлин відносно дня, в який тварини було інокульовано клітинами CT26. Р-значення розраховували з використанням непарного двостороннього t-критерію аналізу розрахованих об'ємів пухлини в кожен день дослідження. Обробка 20502 або 22213 значно знижувала ріст пухлини в порівнянні з контролем IgG людини (p < 0,05) при введенні між дозами 10-20 мг/кг (Фіг. 9A і 9B).

Подібні експерименти були виконані з використанням мишей з імплантованими клітинами 4T1 (клітинна лінія карциноми молочної залози миші) або B16 (клітинна лінія меланому миші). Цим мишам вводили 20 мг/кг сурогату миші 20502, званого 20502-msIgG2a-F, який містить варіабельну ділянку 20502, злитий з фукозильованим мишачим IgG2a, або з мишачим контрольним антитілом IgG. Обробка 20502-msIgG2a-F значно знижувала ріст пухлини в порівнянні з контролем IgG миші як в моделі раку молочної залози 4T1, так і в моделі меланому B16 (Фіг. 10).

Додаткові експерименти також проводили з використанням афукозильованого 20502 на моделі ксенотрансплантату рака молочної залози людини MX-1. Самки мишей NSG (NOD-scid, IL2R gamma null) були придбані в лабораторії Джексона (Бар-Харбор, Мен-Айленд) і акліматизовані протягом одного тижня до початку досліджень. Раніше було показано, що клітинна лінія раку молочної залози людини MX-1 ендогенно експресує білок B7H4 на клітинній поверхні. Ці пухлинні клітини імплантували підшкірно над правим боком мишей при $1,0 \times 10^6$ клітин/100 мкл/миша в суміші 1:1 безсывороткового RPMI 1640 і Matrigel при 5×10^6 клітин на мілілітр.

Мишей контролювали двічі в тиждень після імплантації клітин на предмет зростання пухлини. Для вимірювання пухлини довжину і ширину кожної пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля, і об'єм розраховували за формулою: Об'єм пухлини (мм³) = (ширина (мм) x довжина (мм)²)/2. На 7-й день після інокуляції було виміряно всі пухлини, викиди було виключено, і миші були випадковим чином розподілені по групах лікування. Всім тваринам вводили ДНК-конструкцію, яка індукувала конститутивну експресію IL-15 людини в кровотоці до кінця дослідження. В день 9 половина мишей отримувала внутрішньовенну (в/в) ін'єкцію 20×10^6 моноцитарних клітин периферичної крові людини (МКПК), отриманих від StemCell Technologies (Таква, Вашингтон). Починаючи з 11-го дня мишам вводили афукозильоване 20502 (20 мг/кг) або фізіологічний розчин в якості негативного контролю. Терапевтичний засіб вводили чотири рази за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції два рази на тиждень.

Пухлини продовжували вимірювати щонайменше два рази на тиждень, поки об'єм пухлини не перевищив 10 % ваги тварини або поки тварини не продемонстрували втрату початкової маси тіла на 15 % або більше. Р-значення розраховували з використанням одностороннього ANOVA, порівнюючи середні об'єми пухлин у всіх групах лікування на 28-й день. Як показано на Фіг. 11, лікування афукозильованим 20502 значно знижувало ріст пухлини в порівнянні з фізіологічним контролем (p < 0,05) тільки при введенні мишам, яким раніше вводили МКПК людини.

Приклад 15: Протипухлинна ефективність in vivo в поєднанні з анти-PD-1 антитілом
Способи

Восьмитижневі самки мишей BALB/c були придбані в Charles River Laboratories (Холлістер,

Каліфорнія) і були акліматизовані протягом не більше двох тижнів до початку дослідження. Клітинна лінія карциноми молочної залози миші 4T1 була сконструйована для експресії химерного білка, що містить позаклітинний домен мишачого B7-H4 і трансмембранний домен мишачого B7H3. Пухлинні клітини імпантували ортотопічно в жирову подушку молочної залози мишей при $0,5 \times 10^5$ клітин/50 мкл/миша. Перед інокуляцією клітини культивували не більше трьох пасажів в середовищі RPMI 1640, доповненому 10 % інактивованою нагріванням фетальної бичачої сироваткою (FBS). Клітини вирощували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂. Після досягнення злиття 80-85 % клітини збирали і ресуспендували в безсироватковій RPMI 1640 на вентральному боці кожної миші в жирову подушку молочних залоз.

Мишей контролювали двічі в тиждень після імплантації клітин на предмет зростання пухлини. Довжину і ширину кожної пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля, а об'єм розраховували за формулою: Об'єм пухлини (мм³) = (ширина (мм) x довжина (мм)²)/2. У день початку лікування вимірювали всі пухлини, виключали викиди і мишей випадковим чином розподіляли по групах лікування. Для лікування анти-B7-H4, використовували мишачий сурогат 20502, званий 20502-mslgG2a-F, який містить варіабельну ділянку 20502, злику з фукозилізованим IgG2a миші. В якості контролю мишам вводили mslgG2a (анти-HEL). 20502-mslgG2a-F або mslgG2a вводили чотири рази за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції два рази в тиждень, починаючи з 11-го дня після інокуляції. Анти-PD-1 (модифікована версія RMP1-14 (Bio X Cell), що містить Fc мовчазного домену mslgG2a) вводили тричі за допомогою внутрішньочеревної (в/б) ін'єкції два рази в тиждень, починаючи з 11 дня після інокуляції. Пухлини продовжували вимірювати, щонайменше, два рази на тиждень, поки об'єм пухлини не перевищив 10 % маси тварини або приблизно 2000 мм³.

Результати

Зміна розміру пухлини, зміна середнього об'єму пухлини і відсоток виживання показані на Фіг. 12A, Фіг. 12B і Фіг. 12C відповідно. Лікування з 20502-mslgG2a-F або анти-PD-1 значно знижувало ріст пухлини в порівнянні з контролем mslgG2a ($p < 0,05$). Спільне введення 20502-mslgG2a-F і анти-PD-1 значно посилювало інгібування росту пухлини в порівнянні з будь-якою монотерапією ($p < 0,05$). Крім того, комбінована терапія призвела до повної регресії пухлини у 5 з 12 мишей. Р-значення розраховували з використанням одностороннього аналізу ANOVA розрахованих об'ємів пухлини в кожен день дослідження з множинними порівняннями між кожною групою.

Приклад 16: Анти-B7-H4 антитіло підсилює інфільтрацію НК-клітин і Т-клітин і підвищує рівень PD-L1

Восьмитижневі самки мишей BALB/c були придбані в Charles River Laboratories (Холлістер, Каліфорнія) і імпантовані ортотопічно в жирову подушку молочних залоз мишей клітинами 4T1+тоB7-H4/H3 в кількості $0,5 \times 10^5$ клітин/50 мкл/миша. У день початку лікування вимірювали всі пухлини, виключали викиди і мишей випадковим чином розподіляли по групах лікування. Мишам вводили hulgG1 (анти-HEL) або афукозилізоване 20502 в дозі 20 мг/кг за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції двічі (день 11 і день 14 після інокуляції).

Через 24 години після введення другої дози мишей вбивали і перфузували фізіологічним розчином з фосфатним буфером (ФСБ). Потім пухлини екстрагували, фіксували в 10 % формаліні протягом п'яти годин, промивали в ФСБ і поміщали в 30 %-ий розчин сахарози як мінімум на 24 години. Пухлини були занурені в Tissue-Tek® OCT Сполучені й порізані при 20 мкм в камері при -15 °C (криостат). Зрізи з тканинами промивали в 0,3 % Тритоні в ФСБ, блокували 5 % нормальною козячою сироваткою і фарбували первинним антитілом (анти-NKp46, анти-CD3 або анти-PD-L1; 1:500) протягом ночі. Два послідовних зріза від кожної пухлини фарбували.

Після інкубації протягом ночі предметні скельця промивали в 0,3 % Тритоні, потім інкубували із вторинним антитілом (1:400) протягом трьох годин в темній вологій камері і промивали. Потім тканину фіксували в 1 % параформальдегіді і промивали в ФСБ. Покривні скла були фіксовані з використанням Vectashield® з DAPI, запечатані Cytoseal™ і залишені для сушіння в темній камері. Зображення були отримані вручну за допомогою флуоресцентного мікроскопа і камери. Як показано на Фіг. 13, обробка афукозилізованими 20502 привела до збільшення числа клітин натуральних кілерів (НК) (за даними антитіла проти NKp46) і збільшення CD3+ Т-клітин на краях пухлини з помірним збільшенням CD3+ Т-клітин в ядрі пухлини. Підвищена експресія PD-L1 також спостерігалася.

Приклад 17: Анти-B7-H4 антитіло значно знижує ріст пухлини in vivo в моделях 4T1 і B16-тоB7-H4/H3 в залежності від дози.

Самки мишей BALB/c або C57Bl/6 у віці від шести до восьми тижнів були придбані в Charles River Laboratories (Холлістер, Каліфорнія) і були акліматизовані протягом не більше трьох

тижнів до початку досліджень. Клітинна лінія карциноми молочної залози миші 4T1 і клітинна лінія меланому B16-F10 були сконструйовані для експресії хімерного білка миші, що складається з позаклітинного домену мишачого B7-H4, з трансмембранним доменом мишачого B7-H3. Ці пухлинні клітини імплантували ортотопічно в жирову подушку молочної залози при 0,05×10⁶ клітин/50 мкл/миша для 4T1+моB7-H4/H3 або підшкірно над правим боком мишей при 0,5×10⁶ клітин/100 мкл/миша для B16+моB7-H4/H3. Перед інокуляцією клітини культивували не більше трьох пасажів в середовищі RPMI-1640 або DMEM, доповненому 10 % інактивованою нагріванням фетальної бичачої сироваткою (FBS) і 2 мМ L-глутамін. Клітини вирощували при 37 °C в зволоженій атмосфері з 5 % CO₂.

Мишей контролювали двічі в тиждень після імплантації клітин на предмет зростання пухлини. Для вимірювання пухлини довжину і ширину кожної пухлини вимірювали за допомогою штангенциркуля, і об'єм розраховували за формулою: Об'єм пухлини (мм³) = (ширина (мм) × довжина (мм)²)/2. У день початку лікування вимірювали всі пухлини, виключали викиди і мишей випадковим чином розподіляли по групах лікування. Мишам вводили антитіло 20502-mslgG2a-F (анти-B7-H4, mslgG2a, фукозильоване (також зване "cmFPA150-F") або контрольне антитіло IgG2a миші чотири рази за допомогою внутрішньовенної (в/в) ін'єкції два рази в тиждень, починаючи з дня 11 (4T1+моB7-H4/H3) або дня 6 (B16+моB7-H4/H3) після інокуляції, за винятком групи 20 мг/кг, якій вводили безперервно два рази в тиждень до кінця дослідження.

Пухлини продовжували вимірювати, щонайменше, два рази на тиждень, поки об'єм пухлини не перевищив 10 % маси тварини або приблизно 2000 мм³. Зміну розміру пухлини показано на графіку середнього об'єму пухлини щодо дня, коли тварини були щеплені. Лікування з 20502-mslgG2a-F значно знижувало ріст пухлини в порівнянні з контролем IgG2a миші (p < 0,05) при введенні в дозах 1 мг/кг або вище на моделі 4T1+моB7-H4/H3 (див. Фіг. 14A і 14B) і в дозах 3 мг/кг або більше в моделі B16+моB7-H4/H3 (Фіг. 15A і 15B). Статистичну значимість розраховували з використанням OneWay ANOVA, порівнюючи всі групи лікування з mslgG2a.

Фіг. 14 і 14B демонструють, що антитіло 20502-mslgG2a-F значно знижує зростання 4T1, який експресує B7-H4/H3. Мишей BALB/c інокулювали ортотопічними клітинами карциноми молочної залози 4T1, сконструйованими для експресії ECD мишачих B7-H4, злитих з B7-H3 TM. Мишам вводили антитіло 20502-mslgG2a-F (анти-B7-H4, mslgG2a, фукозильоване) двічі на тиждень, починаючи з 11-го дня після інокуляції. Антитіло 20502-mslgG2a-F продемонструвало дозозалежне зниження росту пухлини зі значним інгібуванням росту пухлини при 30 мг/кг (p = 0,0003), 20 мг/кг (p = 0,0103), 10 мг/кг (p = 0,0419), 3 мг/кг (p = 0,0277) і 1 мг/кг (p = 0,0333) за оцінкою OneWay ANOVA на 30-й день.

Фіг. 15A і 15B демонструють, що антитіло 20502-mslgG2a-F значно знижує зростання B16, який експресує B7-H4/H3. Мишей C57Bl/6 інокулювали підшкірно клітинами меланому B16-F10, сконструйованими для експресії ECD мишачих B7-H4, злитих з B7-H3 TM. Мишам вводили антитіло 20502-mslgG2a-F (анти-B7-H4, mslgG2a, фукозильоване) двічі на тиждень, починаючи з 6-го дня після інокуляції. Антитіло 20502-mslgG2a-F продемонструвало дозозалежне зниження росту пухлини (Фіг. 15A) зі значним пригніченням росту пухлини при 30 мг/кг (p = 0,0085), 20 мг/кг (p = 0,0041), 10 мг/кг (p = 0,0017) і 3 мг/кг (p = 0,0420) за оцінкою OneWay ANOVA на 23-й день (Фіг. 15B).

Таким чином, антитіло 20502-mslgG2a-F значно зменшувало розмір пухлини дозозалежним чином в двох різних моделях раку. Ці дані в клітинних лініях карциноми молочної залози та меланому вказують на те, що антитіло 20502-mslgG2a-F можна використовувати для лікування хворих на рак.

Таблиці послідовності
Послідовності антитіл G1TR

SEQ ID NO	Послідовність
411	SGSVFSIDAM
412	LSGISSAK
413	YADVSTGWGRDAHGYW
414	EVQLLESQGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQRELVAVLSGISSAK YAASAPGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADVSTGWGRDAHGYWGQGT LTVTV
415	EVQLLESQGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQRELVAVLSGISSAK YAASAPGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADVSTGWGRDAHGYWGQGT LTVTKPGGSGGSEVQLLESQGGGEVQPGGSLRLSCAASGSVFSIDAMGWYRQAPGKQR ELVAVLSGISSAKYAASAPGRFTISRDNKNTVYLQMSSLRAEDTAVYYCYADVSTGWG RDAHGYWGQGT LTVTKPGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

SEQ ID NO	Послідовність
	EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
416	EPKSSDKTHTCPPC
417	DKTHTCPPC
418	ESKYGPPCPPC
419	GGSGGS
420	GGSGGSGGS
421	GGSGGSGGSGGS
422	GGSGGSGGSGGSGGS
423	GGGG
424	GGGGG
425	GGGGGG

CD80 послідовності

SEQ ID NO	Послідовність
426	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREH LAEVTLVKADFPPTPSISDFEIPSTNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHILRVNQTFN WNTTKQEHFPDN
427	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREH LAEVTLVKADFPPTPSISDFEIPSTNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHILRVNQTFN WNTTKQEHFPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI <u>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV</u> <u>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>
428	VIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVVEELAQTRIYWQKEKKMVLTMMSGD MNIWPEYKNRTIFDITNNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREH LAEVTLVKADFPPTPSISDFEIPSTNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEEL NAINTTVSQDPETELYAVSSKLDFNMTTNHSFMCLIKYGHILRVNQTFN WNTTKQEHFPDNEPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI <u>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY</u> <u>RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV</u> <u>YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV</u> <u>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</u> <u>GK</u>

CSFR1 послідовності

SEQ ID NO	Послідовність
429	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTILVTV SS
430	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
431	GYTFTDNYMI
432	DINPYNGGTT FNQKFKG
433	ESPYFSNLYV MDY
434	KASQSVDDYDG DNYMN
435	AASNLES
436	HLSNEDLST
437	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTILVTV
438	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC

Послідовності антитіл PD-1 (ніволумаб)

5

SEQ ID NO:	Опис	Послідовність
440	Варібельна ділянка важкого ланцюга	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVA VIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND DYWGQGTILVTVSS
441	константна ділянка важкого ланцюга	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
442	Варібельна ділянка легкого ланцюга	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTK VEIK
443	константна ділянка легкого ланцюга	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
444	важкий FR1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFS
445	важкий CDR1	NSGMH
446	важкий FR2	WVRQAPGKGLEWVA
447	важкий CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG
448	важкий FR3	RFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT

SEQ ID NO:	Опис	Послідовність
449	важкий CDR3	NDDY
450	важкий FR4	WGQGTLVTVSS
451	легкий FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
452	легкий CDR1	RASQSVSSYLA
453	легкий FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
454	легкий CDR2	DASNRAT
455	легкий FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC
456	легкий CDR3	QQSSNWPRT
457	легкий FR4	FGQGTKVEIK

Винахід не повинно бути обмежено в обсязі конкретними варіантами здійснення цього винаходу, описаними в цьому документі. Дійсно, різні модифікації винаходу на додаток до описаних стануть очевидними для фахівців в цій галузі техніки з попереднього опису та супроводжуваних фігур. Такі модифікації призначені для потрапляння в об'єм прикладеної формули винаходу.

Всі номери (наприклад, публікації або патенти або патентні заявки), цитовані в цьому документі, включені в цей документ за допомогою посилання у всій їх повноті та для всіх цілей в тій же мірі, як якби кожне окреме посилання (наприклад, публікація або патент або заявка на патент) було конкретно та індивідуально вказане, включена за допомогою посилання у всій своїй повноті для всіх цілей.

Інші варіанти здійснення цього винаходу знаходяться в межах наступної формули винаходу.

Перелік послідовностей

<110> FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.

<120> Б7-Н1 АНТИТІЛА І МЕТОДИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

<130> 3986.009PC04

<150> 62/550173

<151> 2017-08-25

<150> 62/579774

<151> 2017-10-31

<150> 62/607810

<151> 2017-12-19

<150> 62/656789

<151> 2018-04-12

<160> 469

<170> PatentIn s e p o l s 3.5

<210> 1

<211> 252

<212> S I A O K

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 2

<211> 282

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Б7-Ні маври яванського мажжх

<400> 2

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Phe Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Ile Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Leu Pro Leu Ala Pro Tyr Leu Met Leu Lys
275 280

<210> 3

<211> 283

<212> BLUOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Мишачья B7-H4

<400> 3

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Thr Cys Tyr Ile Arg Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Val Ala Gly Trp Ala
260 265 270

Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 4
 <211> 282
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> B7-H4 шурф

<400> 4

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Val Ile
 1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Val Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
 20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
 35 40 45

Gly Glu Asp Gly Thr Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
 50 55 60

Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val
 65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met
 85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn
 100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
 115 120 125

Thr Cys Tyr Ile His Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Ile Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Gly Pro Ser Pro Cys Val Ser Ser Val Ser Ala Ala Gly Trp Ala Leu
260 265 270

Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
275 280

<210> 5

<211> 11

<212> СИНОК

<213> Інструкція послідовності

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15461

<400> 5

Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly
1			5						10	

<210> 6

<211> 16

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15461

<400> 6

Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 7

<211> 12

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 15461

<400> 7

Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Tyr	Pro	Asn	Trp	Phe	Asp	Pro
1				5					10		

<210> 8

<211> 11

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 15461

<400> 8

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 9

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 15461

<400> 9

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 10

<211> 9

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15461

<400> 10

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 11

<211> 120

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15461

<400> 11

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12

<211> 107

<212> SI/NO K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 15461

<400> 12

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 13

<211> 450

<212> БІЛІОК

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Новорозмірний важкий ланний антибіотик 15461

<400> 13

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 14

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Штучна пов'язаність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 15461

<400> 14

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
65	70	75
		80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe		
	85	90
		95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
		160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Gln Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

<310> 15

<211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VH антитіла 20500

<400> 15

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
 1 5 10

<210> 16
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VH антитіла 20500

<400> 16

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
 1 5 10 15

<210> 17
 <211> 12
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 20500

<400> 17

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

<210> 18
 <211> 11
 <212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20500

<400> 18

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 19

<211> 7

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20500

<400> 19

Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
1				5		

<210> 20

<211> 9

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20500

<400> 20

Gln	Gln	Tyr	His	Ser	Phe	Pro	Phe	Thr
1				5				

<210> 21

<211> 120

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж к и й л а н ц ю г а н т и ті л а 20500

<400> 21

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly

20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 107

<212> Б І Л О К

<213> Ш т у ч н а п о с і д о в н і с т ь

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и ті л а 20500

<400> 22

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 23

<211> 450

<212> E1/2 OK

<213> Ниву чна посвідомість

<220>

<222> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 20500

<400> 23

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 24

<211> 214

<212> СИДОН

<213> Штучна посидовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 20500

<400> 24

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser		
65	70	75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		

210

<210> 25

<211> 11

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 20501

<400> 25

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 26

<211> 16

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20501

<400> 26

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 27

<211> 12

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 20501

<400> 27

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 28
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 20501

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 29
 <211> 7
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 20501

<400> 29

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 30
 <211> 9
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VL антитіла 20501

<400> 30

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 31

<211> 120

<212> NIDOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж к и й л а н ц ю г а н т и т і л а 20501

<400> 31

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Lys	Ser	Gly
			20					25					30		

Ser	His	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			

Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50						55					60			

Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70					75					80

Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	

Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Tyr	Pro	Asn	Trp	Leu	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		

Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115				120	

<210> 32

<211> 107

<212> NIDOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 20501

<400> 32

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33

<211> 450

<212> БІЛІСК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 20501

<400> 33

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Leu Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 34

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 20501

<400> 34

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Gln Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		

195

200

205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 35

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 20502.1

<400> 35

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1

5

10

<210> 36

<211> 16

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20502.1

<400> 36

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1

5

10

15

<210> 37

<211> 12

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 20502.1

<400> 37

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20502.1

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20502.1

<400> 39

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 40

<211> 9

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20502.1

<400> 40

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr

1

5

<210> 41

<211> 120

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 20502.1

<400> 41

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42

<211> 107

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 20502 і 20502.1

<400> 42

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 43

<211> 450

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полноразмерный тяжкий ланцюг антитіла 20502.1

<400> 43

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
235 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 44

<211> 214

<212> СИНОК

<213> Штучна посідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг актиїна 20502 і 20502.1

<400> 44

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn			
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
115	120	125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
130	135	140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
165	170	175	
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			

180

185

190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Gln Cys
210

<210> 45

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 22203

<400> 45

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 22203

<400> 46

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 47

<211> 12

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 22208

<400> 47

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 22208

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 22208

<400> 49

Asp Ala Ser Ala Arg Val Thr
1 5

<210> 50

<211> 9

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 22208

<400> 50

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 51

<211> 120

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Нарізань великого важкого ланцюга антитіла 22203

<400> 51

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52

<211> 107

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> На рівні первинної структури 22303

<400> 52

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ala Arg Val Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 53

<211> 450

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Невпорядкований важкий ланцюг антитіла 22203

<400> 53

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser His Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 54

<211> 214

<212> BI/O K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 22268

<400> 54

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ala Arg Val Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165

170

175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 55

<211> 11

<212> BLONK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15462

<400> 55

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 56

<211> 16

<212> BLONK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15462

<400> 56

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 57

<211> 12
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 15462

<400> 57

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val
 1 5 10

<210> 58
 <211> 12
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 15462

<400> 58

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 59
 <211> 7
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 15462

<400> 59

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 60
 <211> 9
 <212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15462

<400> 60

Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 61

<211> 120

<212> БІЛК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельне важке ланцюг антитіла 15462

<400> 61

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

35 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62

<211> 103

<212> СИЛОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 15462

<400> 62

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63

<211> 450

<212> B1/JOR

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Інтерразмірний важкий ланцюг антитіла 15462

<400> 63

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 235 240 245

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 84

<211> 215

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 15462

<400> 84

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65
<211> 11
<212> БІЛІОК
<213> Інформаційна послідовність

<220>
<223> CDR1 VH антитіла 22213

<400> 65

Gly Ser Ile Gly Arg Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 66
<211> 16
<212> БІЛІОК
<213> Інформаційна послідовність

<220>
<223> CDR2 VH антитіла 22213

<400> 66

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 67

<211> 12

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 23213

<400> 67

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val
1 5 10

<210> 68

<211> 12

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 22213

<400> 68

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser His Leu Ala
1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 22213

<400> 69

Asp Ala Val Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 22213

<400> 70

Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 71

<211> 120

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 22213

<400> 71

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Arg Gly

20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 72

<211> 103

<212> БІЛОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельна легка ланцюг антитіла 22213

<400> 72

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
 20 25 30

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Val Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro
 35 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 73

<211> 450

<212> NIDOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Новорозмірний важкий ланцюг антитіла 22213

<400> 73

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Arg Gly
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Thr Thr Val Leu Asn Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 74

<211> 215

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 22213

<400> 74

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Ser Ser
20 25 30

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Val Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ala Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Gln Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 75

<211> 11

<212> БІЛ ОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDRI VH антитіла 15465

<400> 75

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 76

<211> 16

<212> БІЛ ОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15465

<400> 76

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 77

<211> 13

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 15465

<400> 77

Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 15465

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 79

<211> 7

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 15465

<400> 79

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> BL/OK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15465

<400> 80

Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 81

<211> 121

<212> BL/OK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж к и й л а н ц ю г а н т и т і л а 15465

<400> 91

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82

<211> 107

<212> БІЛІСК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельно легкий ланцюг антитіла 15465

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
100 105

<210> 83

<211> 451

<212> БІЛІОК

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Новорозмірний важко ланцюг антитіла 15485

<400> 83

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 84

<211> 214

<212> БІЛІС

<213> Штучна поєднаність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 15465

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 85

<211> 11

<212> BLANK

<213> Штучна послідовність

<320>

<223> CBR1 VH антибіота 20506

<400> 85

Gly Ser Ile Ser His Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 86
 <211> 16
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VH антитіла 20506

<400> 86

Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5				10					15		

<210> 87
 <211> 13
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 20506

<400> 87

Ala	Arg	Glu	Ser	Ser	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Phe	Asp	Leu
1			5				10					

<210> 88
 <211> 11
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 20506

<400> 88

Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Arg	Trp	Leu	Ala
1			5				10			

<210> 89
 <211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20506

<400> 89

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20506

<400> 90

Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 91

<211> 121

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 20506

<400> 91

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Ser His Gly

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92

<211> 107

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 20506

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93

<211> 451

<212> БІЛІС

<213> Інтернаціональна послідовність

<220>

<223> Повнокровний важкий ланцюг антитіла 20506

<400> 93

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Ser His Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Ser Ser Thr Ile Ser Ala Asp Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 94

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 20506

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 95

<211> 11

<212> ВІДНОС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15483

<400> 95

Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 96

<211> 16

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15483

<400> 96

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 97

<211> 13

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 15483

<400> 97

Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 15483

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 15483

<400> 99

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15483

<400> 100

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 101

<211> 121

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15483

<400> 101

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102

<211> 107

<212> BLANK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и т і з а 15483

<400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 103

<211> 451

<212> SI/NOX

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 15483

<400> 103

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 104

<211> 214

<212> E1J1OK

<213> Інструкція послідовності

<220>

<223> Повномасштабний легкий ланцюг антитіла 15483

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 105

<211> 11

<212> БІЛІС

<213> Інтернаціоналізм

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 20513

<400> 105

Gly Ser Ile Ser Asp Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 106

<211> 16

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20513

<400> 106

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 107

<211> 13

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 20513

<400> 107

Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20513

<400> 108

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 109

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20513

<400> 109

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 110

<211> 9

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20513

<400> 110

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 111

<211> 121

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 20513

<400> 111

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asp Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112

<211> 107

<212> NIDOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 20513

<400> 112

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 113

<211> 451

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 20513

<400> 113

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asp Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 114

<211> 214

<212> SI/NO K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 20513

<400> 114

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 115

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 22216

<400> 115

Gly	Ser	Ile	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser
1				5					10	

<210> 116

<211> 16

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 22216

<400> 116

Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Arg	Ser
1				5						10				15	

<210> 117

<211> 13

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 22216

<400> 117

Ala	Arg	Gly	Leu	Ser	Thr	Ile	Asp	Glu	Ala	Phe	Asp	Pro
1				5					10			

<210> 118

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<230>

<223> CDR1 VL антибіла 22216

<400> 118

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 119

<211> 7

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<230>

<223> CDR2 VL антибіла 22216

<400> 119

Glu Ala Ser Ser Leu His Ser

1 5

<210> 120

<211> 9

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<230>

<223> CDR3 VL антибіла 22216

<400> 120

Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 121

<211> 121

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<230>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж к и й л а н ц ю г а н т и т і л а 22216

<400> 121

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asp Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122

<211> 107

<212> Б І Л О К

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и т і л а 22216

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 123

<211> 451

<212> B1B0K

<213> Інструкція послідовності

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 22216

<400> 123

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asp Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Leu Ser Thr Ile Asp Glu Ala Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 124

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Нітучна посвідомість

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 22218

<400> 124

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 125
 <211> 9
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VH антитіла 15489

<400> 125

Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 126
 <211> 16
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VH антитіла 15489

<400> 126

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 127
 <211> 16
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 15489

<400> 127

Ala Arg Gly Ser Gly Gln Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 128
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 15489

<400> 128

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 129
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 15489

<400> 129

Lys Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 130
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VL антитіла 15489

<400> 130

Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 131
 <211> 123

<212> S110K

<213> Штучна посвідомість

<220>

<323> Варіабельний важков ланцюг антитіла 15489

<400> 131

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Ser Gly Gln Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132

<211> 107

<212> S110K

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и ті л а 15489

<400> 132

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 133

<211> 452

<212> Б І Л О К

<213> Ш т у ч н я п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<223> П о в н о р о з м і р н и й в а ж к и й л а н ц ю г а н т и ті л а 15489

<400> 133

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Ser Gly Gln Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gln Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 134

<211> 214

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антибіота 15489

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 135
<211> 9
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR1 VH антитіла 20516

<400> 135

Gly Ser Ile Ile Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 136
<211> 16
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR2 VH антитіла 20516

<400> 136

Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 137
<211> 16
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR3 VH антитіла 20516

<400> 137

Ala Arg Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 138

<211> 11

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20516

<400> 133

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20516

<400> 139

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 140

<211> 9

<212> BLAST

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20516

<400> 140

Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 141

<211> 122

<212> СИНОН

<213> штучна поси́довність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж н и й л а н ц ю г а м т и т і л а 20516

<400> 141

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1			5					10					15		

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ile	Ser	Tyr
		20					25					30			

Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
	35					40					45				

Gly	Tyr	Ile	Tyr	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
50					55					60					

Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65				70					75					80	

Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
			35					90						95	

Arg	Gly	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ala	Ala	Pro	Asp	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp
		100						105				110			

Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	115				120				

<210> 142

<211> 107

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и ті л а 20516

<400> 142

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 143

<211> 452

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повно розмірний важкий ланцюг антитіла 20516

<400> 143

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Ala Pro Asp Tyr Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 144

<211> 214

<212> СИНОК

<213> Штучна посівовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 20516

<400> 144

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 145
<211> 9
<212> БІЛОК
<213> Інтернаціональна послідовність

<220>
<223> CDR1 VH антитіла 15472

<400> 145

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 146
<211> 17
<212> БІЛОК
<213> Інтернаціональна послідовність

<220>
<223> CDR2 VH антитіла 15472

<400> 146

Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 13

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 15472

<400> 147

Ala Arg Gly Ala Gly His Tyr Asp Leu Val Gly Arg Tyr

1 5 10

<210> 148

<211> 11

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 15472

<400> 148

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 15472

<400> 149

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15472

<400> 150

Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 151

<211> 120

<212> БІЛІН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й ж а ж н и й л а н ц ю г а н т и т і л а 15472

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Gly Ala Gly His Tyr Asp Leu Val Gly Arg Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 107

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т а т і л а 15472

<400> 152

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 153

<211> 450

<212> БІЛІОК

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 15472

<400> 153

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Gly Ala Gly His Tyr Asp Leu Val Gly Arg Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 154

<211> 214

<212> EIDOK

<213> Інструкція по експлуатації

<220>

<223> Новорозмірний легкий ланцюг антитіла 15472

<400> 154

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 155

<211> 9

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15503

<400> 155

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 156

<211> 17

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15503

<400> 156

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 157
 <211> 10
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 15503

<400> 157

Ala	Arg	Val	Gly	Phe	Arg	Ala	Leu	Asn	Tyr
1				5					10

<210> 158
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 15503

<400> 158

Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Trp	Leu	Ala
1				5						10

<210> 159
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 15503

<400> 159

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 160

<211> 10

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15503

<400> 160

Gln Gln Ala Thr Ser Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 161

<211> 117

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15503

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Val Gly Phe Arg Ala Leu Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162

<211> 103

<212> BLI/O R

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т а т і л а 15503

<400> 162

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Thr Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 163

<211> 447

<212> БІЛІС

<213> Нитучна посвідомість

<220>

<223> Полно розмірний важкий ланцюг антитіла 16503

<400> 163

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Val Gly Phe Arg Ala Leu Asn 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 164

<211> 215

<212> BL/OK

<213> Ниву чна посмјохниста

<220>

<223> Новжоросмирний легкий ланцюг антитіла 15503

<400> 164

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Thr Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 165

<211> 9

<212> E130K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15495

<400> 165

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 166

<211> 17

<212> E130K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 15495

<400> 166

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 167

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 15495

<400> 167

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 168

<211> 11

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 15495

<400> 168

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<213> CDR2 VL антитіла 15495

<400> 169

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 170

<211> 9

<212> БІЛ ОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15495

<400> 170

Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 171

<211> 126

<212> БІЛ ОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15495

<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Gln Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172

<211> 107

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 15495

<400> 172

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 173

<211> 460

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 15495

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

Ala Arg Gln Gln Tyr Asp Gly Arg Arg Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 174

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 15495

<400> 174

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Val Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 135

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 175

<211> 9

<212> BLANK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антибіота 15472

<400> 175

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 176
 <211> 17
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VH антитіла 15478

<400> 176

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 177
 <211> 9
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VH антитіла 15478

<400> 177

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro
 1 5

<210> 178
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 VL антитіла 15478

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 179
 <211> 7
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 15478

<400> 179

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5

<210> 180
 <211> 10
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VL антитіла 15478

<400> 180

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Phe Thr
 1 5 10

<210> 181
 <211> 116
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15478

<400> 181

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 182

<211> 108

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г к и й л а н ц ю г а н т и т і л а 15478

<400> 182

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 183

<211> 446

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 15475

<400> 183

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

Ala Arg Gly Gly Pro Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 184

<211> 215

<212> B1A10K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний легкий ланцюг антитіла 15478

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 185

<211> 9

<212> B I O K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 15441

<400> 185

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 186
<211> 17
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR2 VH антитіла 15441

<400> 186

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 187
<211> 13
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR3 VH антитіла 15441

<400> 187

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> CDR1 VL антитіла 15441

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> БІЛК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 15441

<400> 189

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 190

<211> 9

<212> БІЛК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 15441

<400> 190

Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 191

<211> 120

<212> БІЛК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 15441

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192

<211> 107

<212> СИЗОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельний легкий ланцюг антитіла 15441

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 193

<211> 450

<212> БІОЛ О К

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 15441

<400> 193

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Lys Pro Ser Leu Ala Thr Met Leu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 194

<211> 214

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Неморозмірний легкий ланцюг антитіла 15441

<400> 194

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Gln Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 195

<211> 11

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VH антитіла 20496

<400> 195

Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Val	Tyr	Tyr	Trp	Ser
1				5					10	

<210> 196

<211> 18

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20496

<400> 196

Ser	Ile	Leu	Val	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 197

<211> 9

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VH антитіла 20496

<400> 197

Ala	Arg	Ala	Val	Ser	Phe	Leu	Asp	Val
1				5				

<210> 198

<211> 11

<212> B1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20496

<400> 198

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VL антитіла 20496

<400> 199

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 200

<211> 9

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 VL антитіла 20496

<400> 200

Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 201

<211> 117

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й в а ж н и й л а н ц ю г а н т и т і л а 20496

<400> 201

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Leu Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Val Ser Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Ile Val Ser Ser
115

<210> 202

<211> 107

<212> Б Л О К

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<223> В а р і а б е л ь н и й л е г о н н и й л а н ц ю г а н т и т і л а 20496

<400> 202

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 203

<211> 447

<212> БІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<222> Повнорозмірний важкий ланцюг антитіла 20496

<400> 203

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Val Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Leu Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ala Val Ser Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 204

<211> 214

<212> BLAST OK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повнорозмірний ланцюг антитіла 20496

<400> 204

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Gln Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 205

<211> 26

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антибіла 15461

<400> 205

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10						15

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly
			20					25	

<210> 206

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антибіла 15461

<400> 206

Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
1				5					10				

<210> 207

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антибіла 15461

<400> 207

Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys
1					5					10					15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 208

<211> 11

<212> БІЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 15461

<400> 208

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 209

<211> 23

<212> БІЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 15461

<400> 209

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 210

<211> 15

<212> БІЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 15461

<400> 210

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 211

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 15461

<400> 211

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 212

<211> 10

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антитіла 15461

<400> 212

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 213

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклееотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15461

<400> 213

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtagaag attcggagac cctgtccctc	50
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc	100
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggacatct attatagtg gagcactac	150
tacaaccctt cctcaagag tcagtcacc atatccgtag acactccaa gaaccagttc	200
tccctgaagc tgaattctgt gaccccgca gacacgggg tgaactactg cgcagagaa	250
ggatcttacc ccaattggtt tgatccatgg ggcagggtc cattggctac cgtctctca	300

<210> 214

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклееотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15461

<400> 214

gaatatgta tgaacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	50
ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gtagaacct	100
ggccagggtc ccagggtct catatatggt gcctcccca gggccactgg taicccagc	150
aggttcagtg gcaatgggtc tgggacagag ttacctctca ccacagcag cctgcagtt	200
gaagatittg cagtttatia ctgacagcag taccactctt tcccttcac ttitgggga	250
gggaccaaag ttgagatcaa a	301

<210> 215

<211> 26

<212> БЛ/ОК

<213> Штучна послідовність

<270>

<223> FR1 VH антитіла 20500

<400> 215

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 216

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 20500

<400> 216

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 217

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 20500

<400> 217

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 219
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Інтернаціональна послідовність

<220>
 <223> FR4 VH антибіота 20500

<400> 219

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 219
 <211> 23
 <212> БІЛОК
 <213> Інтернаціональна послідовність

<220>
 <223> FR1 VL антибіота 20500

<400> 219

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
						20

<210> 229
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Інтернаціональна послідовність

<220>
 <223> FR2 VL антибіота 20500

<400> 229

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 221

<211> 32

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антигін 20500

<400> 221

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 222

<211> 10

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антигін 20500

<400> 222

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 223

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антигін 20500

<400> 223

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctgggtg ctcctatcag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc	120
cagcccccag ggaagggggt ggaagtggat ggaacatct attatagtgg gagcacctac	180
tacaaacccg cctcaggagc tggagtcacc atctcctag acacgtccaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagttctgt gaccgcgcga gacacggcgg tgtactactg cgcagaggaa	300
ggatcttacc ccaattgggt tgaatcatgg ggaacaggta catgtgtacc cgtctctctc	360

<210> 224

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20500

<400> 224

gaaatagtga tgaagcagtc tcaagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctctctga gggccagtcg gagtgttagc agcmaattag cctggtaaca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttgaggga	300
gggaccaagg ttgagatcaa a	321

<210> 225

<211> 28

<212> БІДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 20501

<400> 225

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 226

<211> 14

<212> БІОК

<213> Научна посвідчення

<220>

<223> FR2 VH антитіла 20501

<400> 226

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 227

<211> 30

<212> БІОК

<213> Научна посвідчення

<220>

<223> FR3 VH антитіла 20501

<400> 227

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 228
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR4 VH антитіла 20501

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 229
 <211> 23
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR1 VL антитіла 20501

<400> 229

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 230
 <211> 15
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VL антитіла 20501

<400> 230

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 231
 <211> 32
 <212> BL/OK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VL антитіла 20501

<400> 231

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Gln Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 232
 <211> 10
 <212> BL/OK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VL антитіла 20501

<400> 232

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 233
 <211> 360
 <212> LINK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Поліпептидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 20501

<400> 233

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggtt ggaagtggtt ggaacatct attatagigg gagcacctac 180
tacaaccctt cctcagag tagagtcacc atatcgttag acacgtccaa gaccagttc 240
tccctgaagc tgagttctgt gaccgacga gacacggggg tgtactactg cgcacagaga 300
ggatcttacc ccaattggtt ggaacatgg gacacgggta cattggtcac cgtctccctc 360

<210> 234

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20501

<400> 234

gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcacgggga aagagccacc 60
ctctctgca gggccagtc gagtgttagc agcaatttag cctggtaaca gcagaaact 120
ggcaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taacctcct tcccttcac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 235

<211> 26

<212> БІАОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VH антитіла 20502.1

<400> 235

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 236

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 20502.1

<400> 236

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 237

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 20502.1

<400> 237

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 238

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VH антибіла 20502.1

<400> 238

Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 239

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антибіла 20502 і 20502.1

<400> 239

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 240

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антибіла 20502 і 20502.1

<400> 240

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 241
 <211> 32
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VL антитіла 20502 і 20502.1
 <400> 241

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 242
 <211> 10
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VL антитіла 20502 і 20502.1
 <400> 242

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 243
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Полінукліотидна послідовність, яка кодує варіабель-
 ний важкий ланцюг антитіла 20502.1

<400> 243
 cagctgcagc tgcaggagtc gggccacagga ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctgggtg ctcacacaag agtggtagt tctactgggg ctggatccgc 120
cagccccag ggaaggggct ggagtggtt gggaacatct attatagtgg gageacctac 180
tacaacccgt cctcaagag toaggtcacc atctccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagttctgt gacgcccga gacacggcgg tgtaactatg cgcacagaga 300
ggatcttaac ccaatcagtt tgatccatgg ggcacaggga tattegtcac cgtctcctca 360

<210> 244

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20502 і 20502.1

<400> 244

gaatagiga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgigt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgca gggccagtc gagtgattag agcaattag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct caictatggt gcateracca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcaactcna ccatcagcag cctgagttct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300
gggaccagg ttgagtcna a 321

<210> 245

<211> 36

<212> БЛДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антитіла 2220S

<400> 245

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 246

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 22208

<400> 246

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 247

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 22208

<400> 247

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 248

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VH антитіла 22208

<400> 248

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 249

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VL антитіла 22208

<400> 249

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 250

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VL антитіла 22208

<400> 250

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 251

<211> 32

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 22208

<400> 251

Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr
1				5					10					15	

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			20				25						30		

<210> 252

<211> 10

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антитіла 22208

<400> 252

Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
1			5					10	

<210> 253

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 22208

<400> 253

cagctgcacg tgcaggagtc gggccccagga ctggtgaagc attcaggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctgggtg ctccatcaag agtggtagtc actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggtati gggaacatct attatagtgg gagcaacctac 180
 taccacccgt cccacagag tagagtcacc atgtccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
 tccctgaaga tgagttctgt gaccgcgcga gacacggggg tctactactg ccccagagaa 300
 ggaatttacc ccaattgggt tgatccatgg ggacagggta cattgggtac cgtctctcca 360

<210> 354

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 22206

<400> 254

gaatatgiga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcacgggga aagagccacc 60
 ctctctcgca gggccagica gtcggttagc accaccttag cctggtaaca gcagaaacct 120
 gcccaggctc ccaggctcct catctatgac gcctccgcca gggctactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctcca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag taccactcct tccctttcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 255

<211> 26

<212> БІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 15482

<400> 255

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 256

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 15462

<400> 256

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 257

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 15462

<400> 257

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 253

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 15462

<400> 258

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 259

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 15462

<400> 259

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 260

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 15462

<400> 260

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 261

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 VL анти тіла 15462

<400> 261

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 262

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VL анти тіла 15462

<400> 262

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 263

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінукліотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг анти тіла 15462

<400> 263

cagctgcaga tgcaggagtc gggccacaggc ctggtgagac ctccggagac ccgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggtatt gggaacatct atttagtggt gagcacctac 180

tacaaccogt cccccaagag togagtcacc ataccogtag acacgtccca gaaccagtto 240
 tccctgaagc tgagttctgt gaccgcogca gacacggcgg tgatctactg cgcacagaga 300
 ggatcttaca caaccgtgtt aaacgtatgg ggtcagggta caatgggtcc cgtctctca 360

<210> 264

<211> 324

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліуклеотидна послідовність, яка кодує варіабель
 ний легкий ланцюг антітіла 15462

<400> 264

gaatttggtg tgaacgagtc tccaggcaac ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcttgca gggccagtcg gagggttagc agcagctact tagccggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat gggtcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gccaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttacigtcag caggccgcga gttaccctct cacttttggt 300
 ggagggaaca aggttgagat caaa 324

<210> 265

<211> 26

<212> БІЛІК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VH антитіла 23213

<400> 265

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 266

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Натуральна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 22213

<400> 266

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 267

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Натуральна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 22213

<400> 267

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 268

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Натуральна послідовність

<220>

<223> FR4 VH антитіла 22213

<400> 268

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 269

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VL антибіла Z2213

<400> 269

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 270

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VL антибіла Z2213

<400> 270

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 271

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антигіза 22213

<400> 271

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 272

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антигіза 22213

<400> 272

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 273

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінукліотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антигіза 22213

<400> 273

cagctgcagc tgcaggagtc agggccagga ctggtaagc ctteggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggagg ctccatcggg agggggaggt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaggaggct agagtgagtt gggaacatct attatagtag gagcaactac 180

tacaaacctt cctcaagag tagagtcacc ataccgtag acsogtccaa gaaccagttc 240

tcctcgaagc tgagttctgt gacgcgcgca gacacggcgg tgtaactactg cgcacagagaa 350

ggatctttaca caaccgigtg aaacgtatgg ggtcagggta caatgggcac cgtctctctca 360

<210> 274

<211> 324

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліунуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 22213

<400> 274

gaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctctctga gggccagtc gagtcttgc agcagccact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctccagggt cctcatctat gacgcagtc gcaggggcac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcacctcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtga ttactgicag caggccgcca gttacctct cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 275

<211> 26

<212> БІОДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VH антитіла 15465

<400> 275

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly

20 25

<210> 276
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR2 VH антитіла 15465

<400> 276

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 277
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR3 VH антитіла 15465

<400> 277

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 278
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR4 VH антитіла 15465

<400> 278

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 279
<211> 23
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> FR1 VL «антибіл» 15465

<400> 279

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 280
<211> 15
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> FR2 VL «антибіл» 15465

<400> 280

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 281
<211> 32
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> FR3 VL «антибіл» 15465

<400> 281

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 282

<211> 10

<212> БІД О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антибіла 15465

<400> 282

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
1 5 10

<210> 283

<211> 353

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15465

<400> 283

caggtagcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtagaagc ctccacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tccttggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccacag ggaagggtct ggagtggtatt gggaacatct attacagtg gagcacctac 180

tacaaccctg cctccagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaacagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gacgcgcgca gacacggcgg tgtactactg cgcacagaa 300

tatagcacca tatctgcoga ctccgaacta tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 384

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліунуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15465

<400> 284

gacatccaga tgacccagtc tccatctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaagccc ctangctcct gatctatgct gcctccagtc tgcagaagtg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggttc tgggacagat tccactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatttg cacttatta ctgtcagcag gcacaaacct tcccttacac ttitggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 285

<211> 26

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 20506

<400> 285

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly
20 25

<210> 286
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VH антитіла 20506

<400> 286

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 287
 <211> 30
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VH антитіла 20506

<400> 287

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 288
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VH антитіла 20506

<400> 288

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 289

<211> 23

<212> СИДОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VL антибіла 20506

<400> 289

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 290

<211> 15

<212> СИДОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VL антибіла 20506

<400> 290

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 291

<211> 32

<212> СИДОН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 VL антибіла 20506

<400> 291

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 292

<211> 10

<212> БІЛІС К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VL антитіла 20506

<400> 292

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 293

<211> 363

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 20506

<400> 293

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc 60

acctgtactg cctctgggtg ctccatnagn cctggtgggt actantggag ctggatcngc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggacatct attacagtgg gagcaacctac 180

tacaatccgt cctcaagag togagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaacaggttc 240

tccctgaagc tgagtctgt gaccgongca gacacggcgg tgtactactg cgcagagaa 300

tatagcacca tatctgcaga cttagacctt tgggggagag gtaccttggt caccgtctcc 350

toa 363

<210> 294

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20506

<400> 294

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc ggtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtcg gggtatcagc aggtgcttag cctgggtaca gcagaaacca 120

gggaagccc ctaagctcct gatctatgct gcctccagtt tgcaaaagtg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cctccagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcacacacct tcccttaccc ttttggcgga 300

gggacccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 295

<211> 26

<212> БІДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антитіла 15423

<400> 295

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 296
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна посвідомість

<220>
 <223> PR2 VH антитіла 15483

<400> 296

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 297
 <211> 30
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна посвідомість

<220>
 <223> PR3 VH антитіла 15483

<400> 297

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 298
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна посвідомість

<220>
 <223> PR4 VH антитіла 15483

<400> 298

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 299

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антибіла 15483

<400> 299

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 300

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антибіла 15483

<400> 300

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 301

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антибіла 15483

<400> 301

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> 302

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антибіла 15483

<400> 302

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 303

<211> 363

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліунуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 15483

<400> 303

caggtgcagc tgcaggagtc gggccacagga ctggtgagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc	120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggtt ggaacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaacctt cctccagagc tggagttacc atatacgtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagttctgt gaccgcagca gacacggcgg tgtactactg cgcacagagg	300

ttgagcaccg tagacgaggg attcgaccga tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 304
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15423

<400> 304
gacatccaga tgaaccagtc tccctccacc ctgtctgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttggc gggccagtcg gactattagt agctgggtgg cctggatcca gcagaaacca 120
gggaagccgc ctaagctcct gatctatcaa gctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtac tgggcagaaa ttcactctca ccacacagag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaacagtt acccttacac tttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 305
<211> 26
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> FR1 VH антитіла 20513

<400> 305

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 306
 <211> 14
 <212> N1/N O K
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR2 VH антитіла 20513

<400> 306

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 307
 <211> 30
 <212> N1/N O K
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR3 VH антитіла 20513

<400> 307

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 308
 <211> 11
 <212> N1/N O K
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR4 VH антитіла 20513

<400> 308

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 309

<211> 23

<212> SI/NOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 20513

<400> 309

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 310

<211> 15

<212> SI/NOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 20513

<400> 310

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 311

<211> 32

<212> SI/NOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 20513

<400> 311

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln 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> 312

<211> 10

<212> БІЛІСН

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> F84 VL антибіла 20513

<400> 312

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
1 5 10

<210> 313

<211> 363

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклієтидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 20513

<400> 313

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc gatggtagtt actactggag ctggatccgc	120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggaat gggaacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacaaccctt ccttcaggag tggagtiacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagttctgt gacgcgcgca gacacggcgg tgtatantctg cgcacagagg	300

ttgagcaccg tagacgagggc attcgaccga tggggacagg gtacattggg caccgctccc 360

tca 363

<210> 314

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінухвевидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20513

<400> 314

gacatccaga tgaccagatc tcttccacc cgtctgcac cgtaggaga cagagtcacc 60

atcatttgcg gggccagcga gattattagt agtctgttg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaagccc ctaagctcct gatctataaa gctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcacttcca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattg caacttatta ctgccagcag gacaaagtt acctttacc ttttggcgga 300

gggaccagg ttgagatcaa a 321

<210> 315

<211> 36

<212> БІДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1

<400> 315

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly

20 25

<210> 316
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VH антитіла 22216

<400> 316

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 317
 <211> 30
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VH антитіла 22216

<400> 317

Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 318
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VH антитіла 22216

<400> 318

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 319

<211> 23

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 22216

<400> 319

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 320

<211> 15

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 22216

<400> 320

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 321

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 22216

<400> 321

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> 322

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антибіла 22216

<400> 323

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 323

<211> 363

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліунуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 22216

<400> 323

caggtgcagc tgcaggagtc gggccacagga ctggtgagc cttcacagac cctgtccctc	60
acctgtactg tctctggtgg ctccatcagc gatggtagtt actacaggag ctggatccgc	120
cagcacccag ggaagggcct ggagtgatt gggacatct attacagtgg gagcacctac	180
tacacacctt ccttcaggag tggagttacc atgtcagtag acagctctaa gaaccagttc	240
tccctgaagc tgagttctgt gaccgccgca gacacggcgg tgtactactg cccagaggg	300

ttgagcacca tagacagagc attogaccca tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 324

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 22216

<400> 324

gacaincaga tgacccagtc tcttcaccc atgtcigcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtaa aagtattagt tcttggttgg cctggatca gcagaaacca 120
ggaaagccc ctacgtctct gatcatgaa gctctctct tgcacagtg ggtccactca 180
aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcacttca ccacacagc cctgcagcct 240
gatgatitg caccattta ctgccagcag gacaacagtt acccttacc tttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatca a 321

<210> 325

<211> 26

<212> БІОДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR1 VH антитіла 15439

<400> 325

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
20 25

<210> 326
 <211> 14
 <212> BLANK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VH антитіла 15489

<400> 326

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 327
 <211> 30
 <212> BLANK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VH антитіла 15489

<400> 327

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 328
 <211> 11
 <212> BLANK
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VH антитіла 15489

<400> 328

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 329

<311> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL «антибіо» 15489

<400> 329

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val G
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 330

<311> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL «антибіо» 15489

<400> 330

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 331

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL «антибіо» 15489

<400> 331

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> 332

<211> 10

<212> БЛДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRA VL антитіла 15489

<400> 332

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 333

<211> 366

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15489

<400> 333

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	50
acctgcactg tcctctggtg ctcctcagc agtactact ggagctggat ccggcagccc	100
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctatagta gtgggagcac caactacaac	150
ccctccctca agagctcagc cactatatac gtgacacagc ccagagacca gtctcctcctg	200
aagctgagtt ctgtgaccgc ccagagacag cgggtgtact actgcgccag aggcctctgga	250

cagtatgcag ctcttgarta tggatategac gtatggggcc agggaaacac tgtcacccgc 360

tactca 366

<210> 334

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15489

<400> 334

gacatccaga tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc gagtattagi agctgggttg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatasa gctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatittg caacttattt ctgccagcag gacaaatagct tccctttcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 335

<211> 26

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 20516

<400> 335

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly

20

25

<210> 336
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR2 VH антибіота 20516

<400> 336

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 337
 <211> 30
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR3 VH антибіота 20516

<400> 337

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 338
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR4 VH антибіота 20516

<400> 338

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 339

<211> 23

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 20516

<400> 339

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 340

<211> 15

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 20516

<400> 340

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 341

<211> 32

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 20516

<400> 341

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> 342

<211> 10

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антибіла 20516

<400> 342

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 343

<211> 368

<212> ДН К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 20516

<400> 343

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc attcaggagac cctgtccctc      60
acctgcactg tcctctgggg ctccatcatt agttactact ggggatggat ccggcagccc      120
ccagggagag gactggagtg gattgggtat atctattcta gtgggagcac ctgtacacac      180
cctccctcca agagtcagat caccatatca gtagacacgt ccasgaacca gttctccctg      240
aagctgagti ctgtaccgc cgcagacacg ggggtgtact actgagccag aggcctctga      300

```


ctgtatgcag ctcttgatta tggantigac gtatggggto agggaaacac tgtaaccgtc 360

tectca 366

<210> 344

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Поліунуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 20516

<400> 344

gacatccaga tgaccacagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcattigcc gggccacgtc gactattagt agctgggttg cctgggtacc gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataaa gctccacggt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa itcacctcca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag gacaatagct tccctttcac ttttgccgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 345

<211> 26

<212> БІОДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антитіла 15472

<400> 345

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20

25

<210> 346

<211> 14

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VH антибіота 15472

<400> 346

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 347

<211> 30

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 VH антибіота 15472

<400> 347

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
20 25 30

<210> 348

<211> 11

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VH антибіота 15472

<400> 348

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 349

<211> 23

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антибіла 15472

<400> 349

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> 350

<211> 15

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антибіла 15472

<400> 350

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 351

<211> 32

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антибіла 15472

<400> 351

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 353

<211> 10

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> F84 VL антитіла 15472

<400> 352

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
1 5 10

<210> 353

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15472

<400> 353

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc	60
tctgtgtcag cctctggatt cactcttagc agctatgcca ttagctgggt cggccagget	120
ccaggggaagg ggttggagtg ggtctcacc attagtggta gtgtgtgtag cacatactac	180
gcagantcag tgaagggtcg gtccaccac tccagagaca attccaagaa caagctgtat	240
ctgcamaiga acagcttgag agccgaggac acccggtgt atantgcgc cagaggtgen	300

ggacactacg accicgtcgg accatactgg ggacagggtg cattaggtcac cgtctcctca 360

<210> 354

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінування отриману послідовність, знаходить варіабельні легкі в ланцюг антибіла 15472

<400> 354

gacatccaga tgaccagtc tcctcctcc accgtctgcac cgttaggaga cagagtcacc 60

atcacctgac gggccagtc gagcattagc agctatttaa atgggtatca gcagaaacca 120

gggaagccc ctacgtcctc gacttatgct gcctccagtc tgcaaatggc ggtcccatca 180

aggttcagtc gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccacacagag ttgcaacct 240

gaagatttc cacttacta ctgacagcaa ctatcacgta tccctctac ittgggogga 300

gggaccaggc ttagatcaa a 321

<210> 355

<211> 26

<212> БІОДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антибіла 15503

<400> 355

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25

<210> 356
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VH антитіла 15503

<400> 356

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 357
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VH антитіла 15503

<400> 357

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
 20 25 30

<210> 358
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VH антитіла 15503

<400> 358

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 359

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 15503

<400> 359

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 360

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 15503

<400> 360

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 361

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 15503

<400> 361

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 362

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VL антибіла 15503

<400> 362

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
1 5 10

<210> 363

<211> 351

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Нолінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 15503

<400> 363

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagga ttggtacagc ctgggggggc cctgagagctc 60

tctgtgtcag cctctggatt cacttttagc agctatgccg ttagctgggt ccgccaggct 120

ccaeggaggg agctggagtg ggtctcagct attagtgtga gtgtgtgtag cacatctac 180

gcagactccg tgaagggcgc gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caagctgtat 240

ctgcasaiga acagcctgag agccgaggac accgggggtgt actactgggc cagagtggga 300

ttcagagcat taactactg gggacagggt acaactgtca cgtctcttc a 351

<210> 364

<211> 324

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеевидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15503

<400> 364

```
gacatccagt tgaccacgtc tccatcttcc ggtctcgcac ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgtc gggcgagtcg gcatattagc agctggtag cctgggtacc gcagaaacca      120
gggaaggacc cttagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcagaagtg ggtcccatca      180
aggttcagcg gacgtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattitg caattatata ctgtcagcag gcaaccagti accctccttg gatttttggc      300
ggagggaacca aggttgagat caaa                                     324
```

<210> 365

<211> 26

<212> БІОДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антитіла 15495

<400> 365

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
          20           25
```

<210> 366

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 15495

<400> 366

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 367

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антитіла 15495

<400> 367

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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
20 25 30

<210> 368

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VH антитіла 15495

<400> 368

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 369
 <211> 23
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR1 VL «нтитіла» 15495

<400> 369

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 370
 <211> 15
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR2 VL «нтитіла» 15495

<400> 370

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 371
 <211> 32
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR3 VL «нтитіла» 15495

<400> 371

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 372

<211> 10

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VL антибіла 15495

<400> 372

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 373

<211> 360

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 15495

<400> 373

caggtgcagc tgggtgcagc tagggctgag gtgaggaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 50

tctgtcaagg ctctctggagg caccctcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggac 100

cttggaacag ggcttgagtg gatgggaggg atctatccta tctttggtac agcagctac 150

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt acaggggacg aatccacagc cacagctac 200

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactggc aagacagcaa 250

tacgacggta gacgatactt cggcctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctctca 300

<210> 374

<211> 321

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15495

<400> 374

gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcagggga aagagccacc 60

ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatagc gcctccacca gggccactgg tatccagcc 180

aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcaacgtct ggcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 375

<211> 28

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 15478

<400> 375

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 376

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VH антитіла 15478

<400> 376

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 377

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 VH антитіла 15478

<400> 377

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

20 25 30

<210> 378

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VH антитіла 15478

<400> 378

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 379

<211> 23

<212> BLANK

<213> Нитучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антибіота 15478

<400> 379

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5						10				15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
						20

<210> 380

<211> 15

<212> BLANK

<213> Нитучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антибіота 15478

<400> 380

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5						10				15

<210> 381

<211> 32

<212> BLANK

<213> Нитучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антибіота 15478

<400> 381

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> 382
 <211> 10
 <212> БЛН О Б
 <213> Штучна посидовність

<220>
 <222> FR4 VL антитіла 15478

<400> 382

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 383
 <211> 348
 <212> ДН К
 <213> Штучна посидовність

<220>
 <222> Полінуклієтична посидовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15478

<400> 383
 caggatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctggagg caccctcagc agctatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120
 octggacaag ggccttgagt gatgggaggg atcatccta tcttgggtac agcaaacctc 180
 gcaacagagt tcaggggcag agtcacgatt accgoggacg aatccacgag cscagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgogggtgt actactgcgc cagaggctgg 300
 ccttggtttg atccatgggg acagggtaca ttggtcaccg tctctcca 348

<210> 384
 <211> 324
 <212> ДН К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінуклєєтидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15478

<400> 384

```
gacatccaga tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctgggtatc gcagaaacca      120
gggaagacc ctaagctct gatctataaa gctccagti tggaaagtgg ggtcccatc      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactatc ccatcagcag cctgcagcct      240
gagatattg caattatta ctgccagcag tcaatagct accctcctt cactttggc      300
ggagggaacc aggttgagat caaa                                     324
```

<210> 385

<211> 28

<212> BL/OK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI VH антитіла 15441

<400> 385

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
```

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
          20           25
```

<210> 386

<211> 14

<212> BL/OK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 VH а н т и ті л а 15441

<400> 386

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 387

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 VH а н т и ті л а 15441

<400> 387

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
20 25 30

<210> 388

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR4 VH а н т и ті л а 15441

<400> 388

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 389

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL антитіла 15441

<400> 389

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 390

<211> 15

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VL антитіла 15441

<400> 390

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 391

<211> 32

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VL антитіла 15441

<400> 391

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> 392
 <211> 10
 <212> БІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> F84 VL антитіла 15441

<400> 392

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 393
 <211> 360
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Полінуклеотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антитіла 15441

<400> 393
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgtcag cctctggatt cacttttagc agctatgccm tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggttggagtg ggtctcagct attagiggta gtgttggtag cacatctac 180
 gcagactcag tgaagggcag gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcacatga acagcctgag agccagggac ccggcggtgt actactgggc cagccttct 300
 ttggcaacaa tgttagcctt cgatatctgg ggtcagggta caatgggtac cgtctctca 360

<210> 394
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Полінухлестидна послідовність, яка кодує варіабельний легкий ланцюг антитіла 15441

<400> 394

```

gacatccaga tgaccacgac tccttcacac ctgtctgcct ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcg gggccagtcg gagtattagt agctgggttg cctgggatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcacgg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca ccctcagcag cctgcagcct      240
gatgattttg caacttatta ctgccagcag tccaaaagtt acctaggac ttttggcgga      300
gggaccaaag ttgagatcaa a                                     321

```

<210> 395

<211> 26

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH антитіла 20496

<400> 395

```

Gln Leu Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1           5           10           15

```

```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
          20           25

```

<210> 396

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 VH антитіла 20496

<400> 396

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 397

<211> 30

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 VH антибіла 20496

<400> 397

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 398

<211> 11

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR4 VH антибіла 20496

<400> 398

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Ile Val Ser Ser
1 5 10

<210> 399

<211> 23

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VL « н т т і з » 20496

<400> 399

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> 400

<211> 15

<212> B I J I O K

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<223> FR2 VL « н т т і з » 20496

<400> 400

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 401

<211> 32

<212> B I J I O K

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<223> FR3 VL « н т т і з » 20496

<400> 401

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 402
 <211> 10
 <212> БЛН О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 VL антибіла 20496

<400> 402

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 403
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний важкий ланцюг антибіла 20496

<400> 403
 cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctccggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtagtggtt actactggag ttggatccgc 120
 cagcccccag ggaaggggtt ggagtgagtt gggagtatcc tggtagagtg gagcacctac 180
 tacaaacctg cctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagtc 240
 tccctgaagc tgagttctgt gaccgcgcga gacaaggcgg tgtactactg cgcacagct 300
 gtatccttct tagacgtatg gggtcagggt acaatggta tcgtctctc a 351

<210> 404
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Полінуклєотидна послідовність, яка кодує варіабельний

ННФ ДЕРЖАВНА НАУКОВА АКАДЕМІЯ 20496

<400> 404

gacatccaga tgaccacagtc tccatctctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcg gggcaagtcg gagcattagc agctatttca attggtatca gcagaaacca 120
gggaagccc ctaagctctc gatctatggt gcatccagtt tgcaaatgg ggccccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc taggacagat ttcactctca ccacacagag tcgtcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacgacc cccctiggac ttttggcgga 300
gggaccaaagg ttgagatcaa a 321

<210> 405

<211> 107

<212> BLAST

<213> Homo sapiens

<400> 405

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> 406
<211> 321
<212> D H K
<213> Homo sapiens

<400> 406
eggacggtgg ctgcaccatc tctcttcac ttcccgccat ctgatgagca gtigaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aactctatc ccagagagga caaagtacag 120
tggaagggtg ataacgcctt ccaatcgggt aactccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc acctgacgc tgagcaagc agactacgag 240
aaacacaaag tatacgcttg agaaagtacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 407
<211> 336
<212> B I A O K
<213> Homo sapiens

<400> 407

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

Lys 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 Asp Glu
225 230 235 240

Leu 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> 408
<211> 990
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 408
gctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag caactctggg 60
ggcacagagg ccttgggctg ctgggtcaag gactacttc ccgaaccggt gacgggtgctg 120
tggaactcag ggcctctgac cagcggcgtg cacacttcc cggctgtctt acagtctca 180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgcctcca gcagcttggg caccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagccacg aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttctg acsaaactca cactgcccc cctgccccag cactgnaact cctgggggga 360
 ccgtcagttt tctctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcattgactc ccggaccctt 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacctgagc cagcagacc ctagggtaaa gttaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcggggagg gacgtacaaa 540
 agcacgtacc ggggtggtag cgtctctacc gtcttgacc aggactgggt gaattggcag 600
 gagtacaagt gcaagggttc caacaaagcc ctcccagccc ccattgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaacacacg gtgtacacc tgcctccatc ccgggaatag 720
 ctgacaaaga accaggttag cctgacctgc ctggtcaaa gtctctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaaact acacagaccac gcttccgtg 840
 ctggactcag accgctcttt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga accgtctctc atgctccgtg atgatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagcagagac tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 409

<211> 493

<212> B1/A O K

<213> Інструкція послідовності

<220>

<223> B7-R4-huIgG1

<400> 409

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
 1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
 20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn
145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
180 185 190

Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
195 200 205

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
210 215 220

Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
225 230 235 240

Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser
245 250 255

Lys Ala Ser Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485 490

<210> 410

<211> 385

<212> B1J0K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> B7-H4 IgV-huIgG1

<400> 410

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro Asp Ile Lys Leu
50 55 60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Val Leu Gly Leu Val
65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met
85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn
100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr
115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu
130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
145 150 155 160

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
165 170 175

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
180 185 190

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
195 200 205

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
210 215 220

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
225 230 235 240

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
245 250 255

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
260 265 270

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
275 280 285

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
290 295 300

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
305 310 315 320

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
325 330 335

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
340 345 350

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
355 360 365

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
370 375 380

Lys
385

<210> 411
<211> 10
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1R

<400> 411

Ser	Gly	Ser	Val	Phe	Ser	Ile	Asp	Ala	Met
1			5						10

<210> 412
<211> 8
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1R

<400> 412

Leu	Ser	Gly	Ile	Ser	Ser	Ala	Lys
1			5				

<210> 413
<211> 16
<212> БІЛІОК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1R

<400> 413

Tyr Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 414

<211> 119

<212> SI/IOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Антитіло GITE

<400> 414

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Gln Leu Val
35 40 45

Ala Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
115

<210> 415

<211> 479

<212> БІЛІС

<213> Штучна посвідомість

<220>

<223> Антитіло G1R

<400> 415

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Ala Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asp Ala
145 150 155 160

Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
165 170 175

Val Leu Ser Gly Ile Ser Ser Ala Lys Tyr Ala Ala Ser Ala Pro Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala
210 215 220

Asp Val Ser Thr Gly Trp Gly Arg Asp Ala His Gly Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His
245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 416
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Антитіло G17R

<400> 416

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 1 5 10

<210> 417
 <211> 9
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Антитіло G17R

<400> 417

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 1 5

<210> 418
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Антитіло G17R

<400> 418

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
 1 5 10

<210> 419
 <211> 8

<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1TR

<400> 419

Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1TR

<400> 420

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 421
<211> 12
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Антитіло G1TR

<400> 421

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 422
<211> 15
<212> БІЛ О К
<213> Штучна послідовність

<320>

<223> Антитіло G1TR

<400> 422

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 423

<211> 4

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Антитіло G1TR

<400> 423

Gly Gly Gly Gly
1

<210> 424

<211> 5

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Антитіло G1TR

<400> 424

Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 425

<211> 6

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Антитіло G1R

<400> 425

Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 426

<211> 208

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD90

<400> 426

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 427

<211> 440

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 427

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Gln Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Gln Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Gln Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Gln Cys Val Val Leu Lys Tyr Gln Lys Asp Ala Phe Lys Arg Gln His
85 90 95

Leu Ala Gln Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Gln Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Gln Pro His Leu Ser Trp Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Gln Gln Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Gln
145 150 155 160

Thr Gln Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Gln His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 438

<211> 440

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 428

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Gln Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 429

<211> 122

<212> E1AOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 429

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 430

<211> 111

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 430

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 Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 431

<211> 10

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Антитіло G1R

<400> 431

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile

1 5 10

<210> 432

<211> 17

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 432

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 433

<211> 13

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 433

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 434
 <211> 15
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CD80

<400> 434

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 435
 <211> 7
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CD80

<400> 435

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 436
 <211> 9
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CD80

<400> 436

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr
 1 5

<210> 437
 <211> 449

<212> БІЛІОК

<213> Інтернаціональність

<220>

<223> CD80

<400> 437

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly 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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 438

<211> 213

<212> BLI/O K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CD80

<400> 438

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 Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Gln Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 439

<211> 268

<212> BLI/O K

<213> Homo sapiens

<400> 439

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
235 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 440

<211> 113

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Варіабельна ділянка важкого ланцюга PD-1

<400> 440

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	

Ser	Leu	Arg	Leu	Asp	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Asn	Ser
			20						25					30	

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
		50					55					60			

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
65					70					75				80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala	Thr	Asn	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
				100				105						110	

Ser

<210> 441

<211> 327

<212> BLINK

<213> Штучна посвідченість

<220>

<223> Константа ділянка важкого ланцюга PD-1

<400> 441

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 Gln 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 Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Gln Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 442

<211> 107

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> В з р і а б е л ь н а д і л ь н и к а л е г к о г о л а н ц ю г а PD-1

<400> 442

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443

<211> 107

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Константна ділянка легкого ланцюга PD-1

<400> 443

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> 444

<211> 30

<212> БЛЮК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FRI важкого PD-1

<400> 444

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 445

<211> 5

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 важкого PD-1

<400> 445

Asn Ser Gly Met His
1 5

<210> 446

<211> 14

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR2 важкого PD-1

<400> 446

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 447

<211> 17

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 важкого PD-1

<400> 447

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 448

<211> 32

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR3 важкого PD-1

<400> 448

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 449

<211> 4

<212> БІЛ О К

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR3 важкого PD-1

<400> 449

Asn Asp Asp Tyr
1

<210> 450
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FRI важкого PD-1

<400> 450

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 451
 <211> 23
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FRI легкого PD-1

<400> 451

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> 452
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1 легкого PD-1

<400> 452

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 453

<211> 15

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR2 легкого PD-1

<400> 453

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 454

<211> 7

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 легкого PD-1

<400> 454

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 455

<211> 32

<212> БІЛІОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> PR3 легкого PD-1

<400> 455

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Gln Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 456
 <211> 9
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 з епиглобіну PD-1

<400> 456

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
 1 5

<210> 457
 <211> 10
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> FR4 з епиглобіну PD-1

<400> 457

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 458
 <211> 11
 <212> БІЛ О К
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR1

<400> 458

Gly Ser Ile Lys Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 459

<211> 16

<212> B1/NO K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20502

<400> 459

Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 460

<211> 12

<212> B1/NO K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR2 VH антитіла 20502

<400> 460

Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> B1/NO K

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDR1 VL антитіла 20502

<400> 461

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 462
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR2 VL антитіла 20502

<400> 462

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 463
 <211> 9
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> CDR3 VL антитіла 20502

<400> 463

Gln Gln Tyr His Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 464
 <211> 120
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Варіабельний важкий ланцюг антитіла 20502

<400> 464

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly

	20		25		30	
Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile
	35		40		45	
Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly
Leu	Glu					
Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Tyr	Tyr
	50		55		60	
Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn
Pro	Ser					
Leu	Arg	Ser	Arg	Val	Thr	Ile
	65		70		75	
Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
Gln	Phe					
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val
	85		90		95	
Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr					
Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	Ser	Tyr
	100		105		110	
Pro	Asn	Gln	Phe	Asp	Pro	Trp
Gly	Gln					
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
	115		120			

<210> 465

<211> 26

<212> BLJOK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> FR1 VH «антиген» 20502

<400> 465

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1			5				10						15		

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly
	20			25					

<210> 466
 <211> 14
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR2 VH антитіла 20502

<400> 466

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 467
 <211> 30
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR3 VH антитіла 20502

<400> 467

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 468
 <211> 11
 <212> БІЛІОК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> PR4 VH антитіла 20502

<400> 468

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 469

<211> 450

<212> БІЛІС

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Повно розмірний важкий ланцюг антитіла 20502

<400> 469

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Pro Asn Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Виділене антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, яке специфічно зв'язується з B7-H4 людини, що містить послідовності ділянки, яка визначає компліментарність (CDR) 1, варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), CDR2 VH, CDR3 VH, і варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) CDR1, CDR2 та CDR3, які вибрано з групи, яка складається з:

10

(a) SEQ ID NO: 458-463, відповідно; і

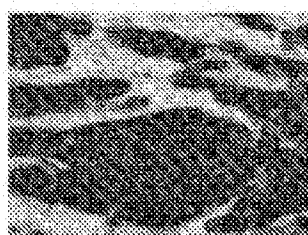
(b) SEQ ID NO: 35-40, відповідно.

2. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 1, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, містить VH, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 464 або 41.

3. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, містить VL, що містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 42.
4. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 1, яке містить варіабельну ділянку важкого ланцюга і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотні послідовності:
 (a) SEQ ID NO: 464 і 42, відповідно; або
 (b) SEQ ID NO: 41 і 42, відповідно.
5. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або антигензв'язуючий фрагмент, додатково містить константну ділянку важкого ланцюга.
6. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 5, яке **відрізняється** тим, що константну ділянку важкого ланцюга вибрано з групи, що складається з константних ділянок важкого ланцюга імуноглобулінів IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2 людини.
7. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або антигензв'язуючий фрагмент, додатково містить константну ділянку легкого ланцюга.
8. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 7, яке **відрізняється** тим, що константну ділянку легкого ланцюга вибрано з групи, що складається з константних ділянок легкого ланцюга імуноглобулінів людини IgGκ і IgGλ.
9. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, що містять амінокислотні послідовності:
 (a) SEQ ID NO: 469 і 44, відповідно; або
 (b) SEQ ID NO: 43 і 44, відповідно.
10. Виділене антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, яке специфічно зв'язується з B7-H4 людини, при цьому антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, містить CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL і CDR3 VL антитіла, яке містить: (i) послідовність VH з SEQ ID NO: 464 та послідовність VL з SEQ ID NO: 42, або (ii) послідовність VH з SEQ ID NO: 41 та послідовність VL з SEQ ID NO: 42.
11. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 10, яке **відрізняється** тим, що CDR являють собою CDR, визначені за Кабат, CDR, визначені за Хотіа, або CDR, визначені за AbM.
12. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1, 10 або 11, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, являє собою людське, мишаче, гуманізоване або химерне антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент.
13. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-12, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, індукує проліферацію Т-клітин.
14. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-13, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, індукує проліферацію CD4⁺ Т-клітин.
15. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-14, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, індукує проліферацію CD8⁺ Т-клітин.
16. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-15, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, індукує продукування інтерферону-гамма (IFNγ).
17. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-16, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, здатне індукувати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ) в В7-Н4-експресуючій клітині.
18. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-17, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, інгібує ріст пухлини в мишачій моделі СТ26 колоректальної карциноми, мишачій моделі 4Т1 карциноми молочної залози або моделі лінії клітин меланоми В16-моВ7-Н4/Н3.
19. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-18, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, зв'язується з доменом IgV В7-Н4 людини.
20. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-19, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, є афукозильованим.
21. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-20, яке додатково містить мітку, що детектується.
22. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-20, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, кон'юговане з токсином.

23. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за п. 22, яке **відрізняється** тим, що токсин є цитостатичним або цитотоксичним.
24. Антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 22 або 23, яке **відрізняється** тим, що токсин є цитотоксичним.
- 5 25. Виділений полінуклеотид, який містить молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга або важкий ланцюг антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента, за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що молекула нуклеїнової кислоти кодує VH SEQ ID NO: 41 або 464 або важкий ланцюг з SEQ ID NO: 43 або 469.
26. Виділений полінуклеотид, який містить молекулу нуклеїнової кислоти, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга або легкий ланцюг антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента, за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що молекула нуклеїнової кислоти кодує VL SEQ ID NO: 42 або легкий ланцюг з SEQ ID NO: 44.
- 10 27. Виділений вектор, який містить полінуклеотид за будь-яким з пп. 25-26.
28. Клітина-хазяїн, що містить полінуклеотид за будь-яким з пп. 25-26, вектор за п. 27 або перший вектор, що містить полінуклеотид за п. 25, і другий вектор, що містить полінуклеотид за п. 26.
- 15 29. Клітина-хазяїн за п. 28, яку вибрано з групи, що складається з *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptomyces*, дріжджів, клітини CHO, YB/20, NS0, PER-C6, HEK-293T, NIH-3T3, HeLa, BHK, Hep G2, SP2/0, R1.1, B-W, L-M, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10, клітини рослини, клітини
- 20 комахи і клітини людини в культурі тканини.
30. Клітина-хазяїн за п. 28, яка **відрізняється** тим, що клітина-хазяїн не містить функціонального гена альфа-1,6-фукозилтрансферази (FUT8).
31. Спосіб отримання антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента, яке зв'язується з B7-H4 людини, що включає культивування клітини-хазяїна за будь-яким з пп. 28-30, так що молекула нуклеїнової кислоти експресується і антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, продукується.
- 25 32. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-24 і фармацевтично прийнятний наповнювач.
33. Фармацевтична композиція за п. 32, яка **відрізняється** тим, що фукозилювання не виявляється в композиції.
- 30 34. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 32-33, яка додатково містить анти-PD-1 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент.
35. Фармацевтична композиція за п. 34, яка **відрізняється** тим, що анти-PD-1 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, являє собою ніволумаб, пембролізумаб, AMP-514, камрелізумаб, тизелізумаб або спарталізумаб.
- 35 36. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 32-33, яка додатково містить анти-PD-L1 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент.
37. Спосіб індукування проліферації Т-клітин, який включає приведення в контакт Т-клітини з антитілом, або його антигензв'язуючим фрагментом, за будь-яким з пп. 1-21 або
- 40 фармацевтичною композицією за будь-яким з пп. 32-36.
38. Спосіб індукування проліферації CD4⁺ Т-клітин, проліферації CD8⁺ Т-клітин та/або продукування інтерферону-гамма, який включає приведення в контакт CD4⁺ Т-клітини або CD8⁺ Т-клітини з антитілом, або його антигензв'язуючим фрагментом, за будь-яким з пп. 1-21 або фармацевтичною композицією за будь-яким з пп. 32-36.
- 45 39. Спосіб знищення клітини, яка експресує B7-H4, який включає приведення в контакт клітини з антитілом, або його антигензв'язуючим фрагментом, за будь-яким з пп. 1-21 або фармацевтичною композицією за будь-яким з пп. 32-36.
40. Спосіб за будь-яким з пп. 37-39, який додатково включає приведення в контакт Т-клітини, CD4⁺ Т-клітини, CD8⁺ Т-клітини або клітини з анти-PD-1 або анти-PD-L1 антитілом, або його
- 50 антигензв'язуючим фрагментом.
41. Застосування антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента, за будь-яким з пп. 1-21 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 32-36 у приготуванні лікарського засобу для лікування злоякісної пухлини, яка експресує B7-H4.
42. Застосування за п. 41, яке **відрізняється** тим, що злоякісну пухлину вибирають з групи, яка
- 55 включає рак молочної залози, рак протоків, рак ендометрія, рак яєчників, недрібноклітинний рак легенів, рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози, рак нирки, рак голови і шиї, дрібноклітинний рак легенів, рак шлунка, меланому і рак сечового міхура.
43. Застосування за будь-яким з пп. 41-42, яке **відрізняється** тим, що злоякісна пухлина являє собою випадок, який неадекватно відповідає на інгібітор PD-1 або PD-L1.

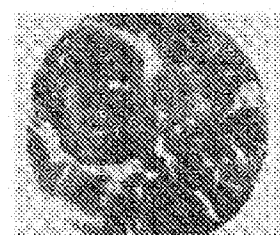
44. Застосування за будь-яким з пп. 41-43, яке **відрізняється** тим, що лікування додатково включає введення суб'єкту анти-PD-1 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента.
45. Спосіб за п. 40 або застосування за п. 44, які **відрізняються** тим, що анти-PD-1 антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, являє собою AMP-514, камрелізумаб, тислелізумаб, спарталізумаб, ніволумаб або пембролізумаб.
46. Застосування за будь-яким з пп. 41-43, яке **відрізняється** тим, що лікування додатково включає введення суб'єкту анти-PD-L1 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента.
47. Спосіб виявлення B7-H4 в зразку, який включає приведення в контакт зазначеного зразка з антитілом, або його антигензв'язуючим фрагментом, за будь-яким з пп. 1-21.
48. Набір, який містить антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-21 або фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 32-36 і а) реагент для детекції, b) антиген B7-H4 або c) їхню комбінацію.
49. Виділене антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, за будь-яким з пп. 1-21, яке **відрізняється** тим, що антитіло, або його антигензв'язуючий фрагмент, інгібує активність блокади Т-клітинної контрольної точки B7-H4.



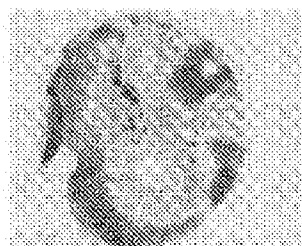
Інвазивний рак протоків



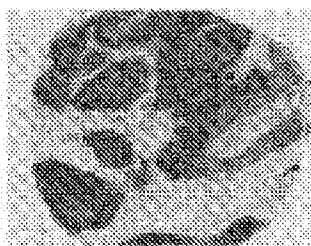
Потрійний негативний рак молочної залози



Рак яєчників



Немілоклітинний рак легень



Рак ендометрію

Фіг. 1А

Розповсюдженість В7-Н4 при різних типах пухлин за даними ІНС

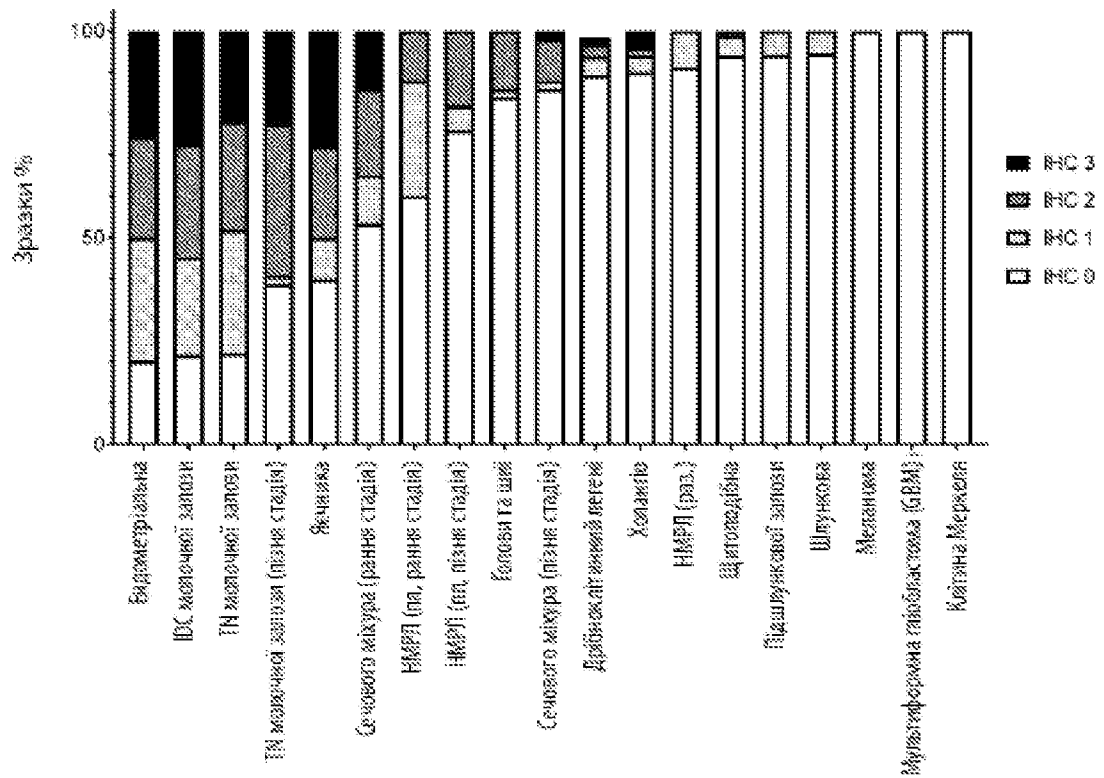


Fig. 1B

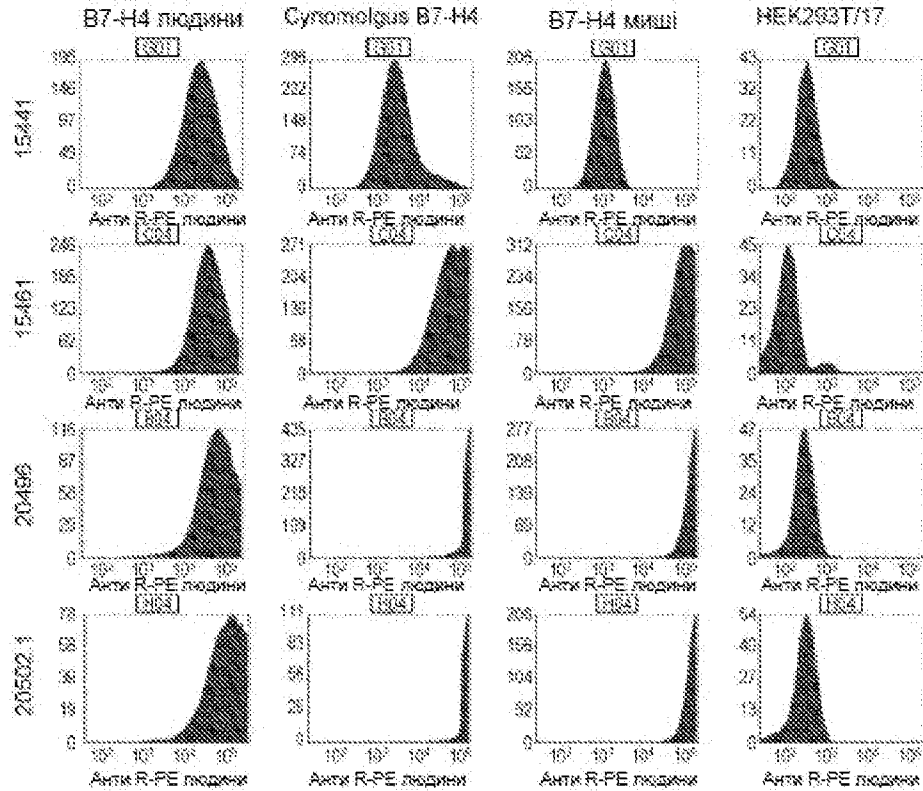


Fig. 2A

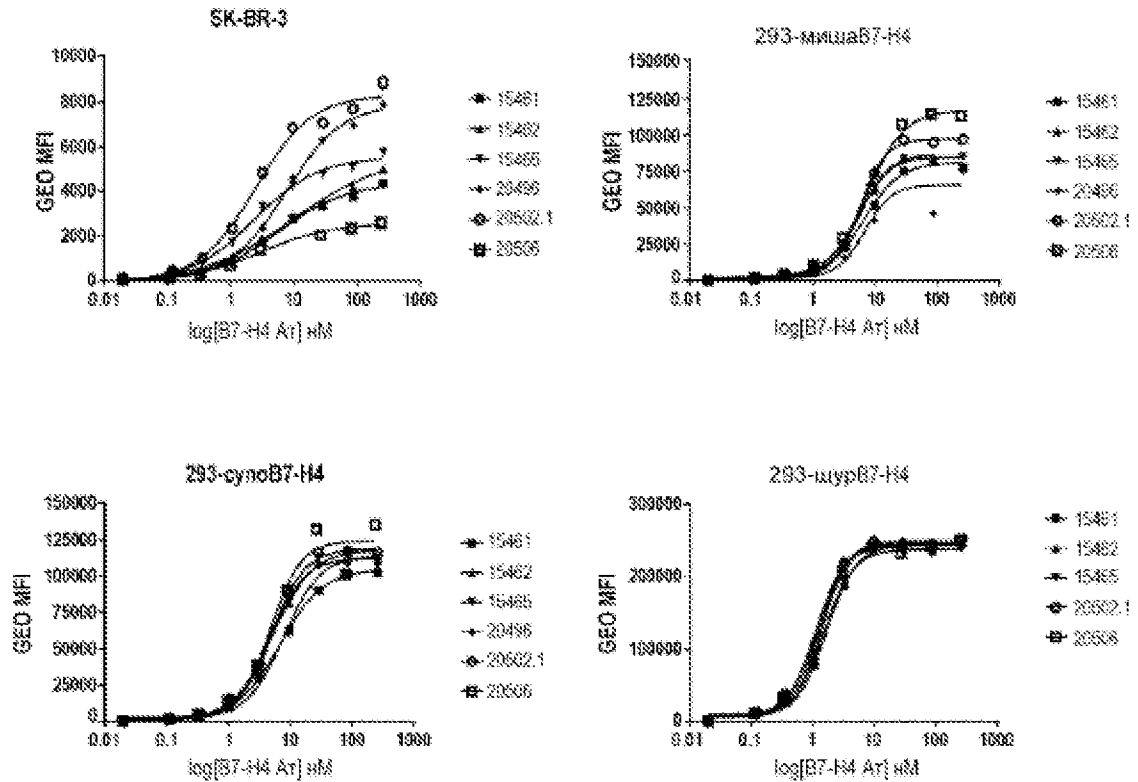
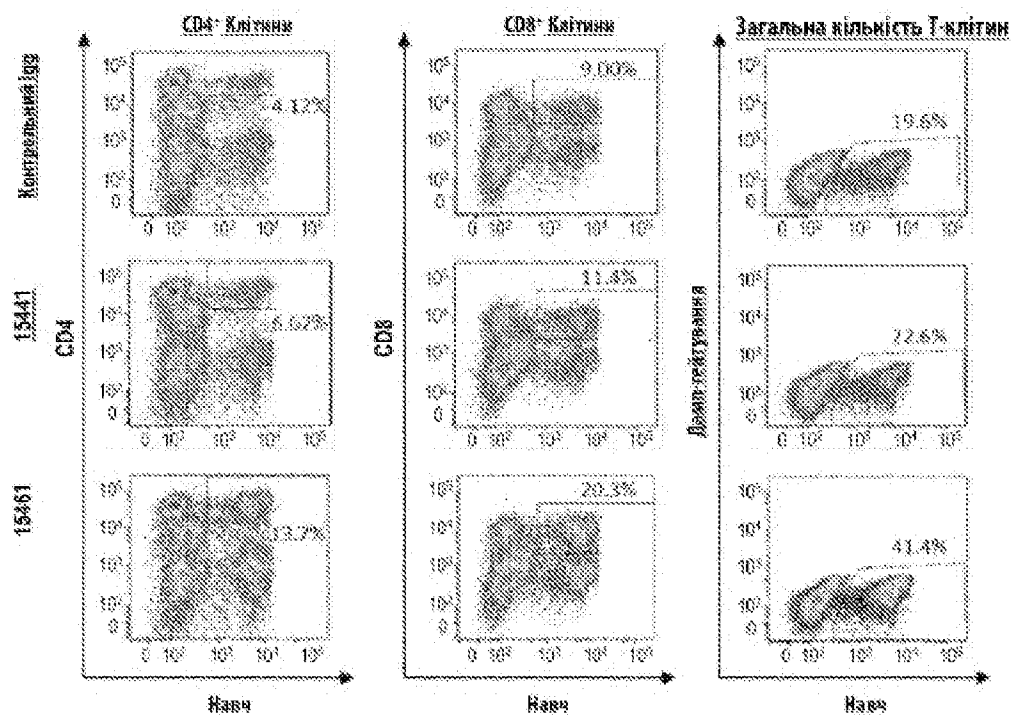
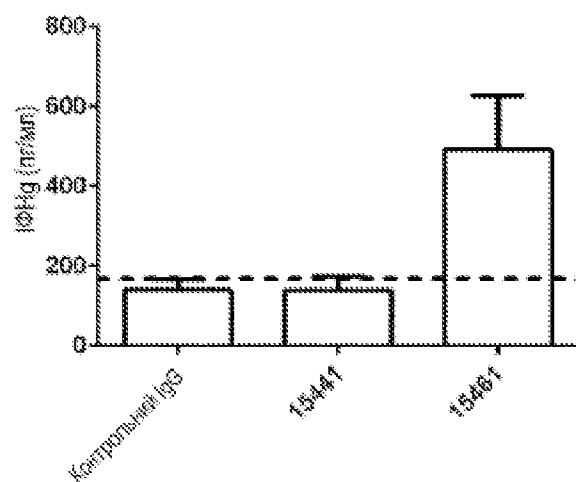


Fig. 2B



Фіг. 3А



Фіг. 3В

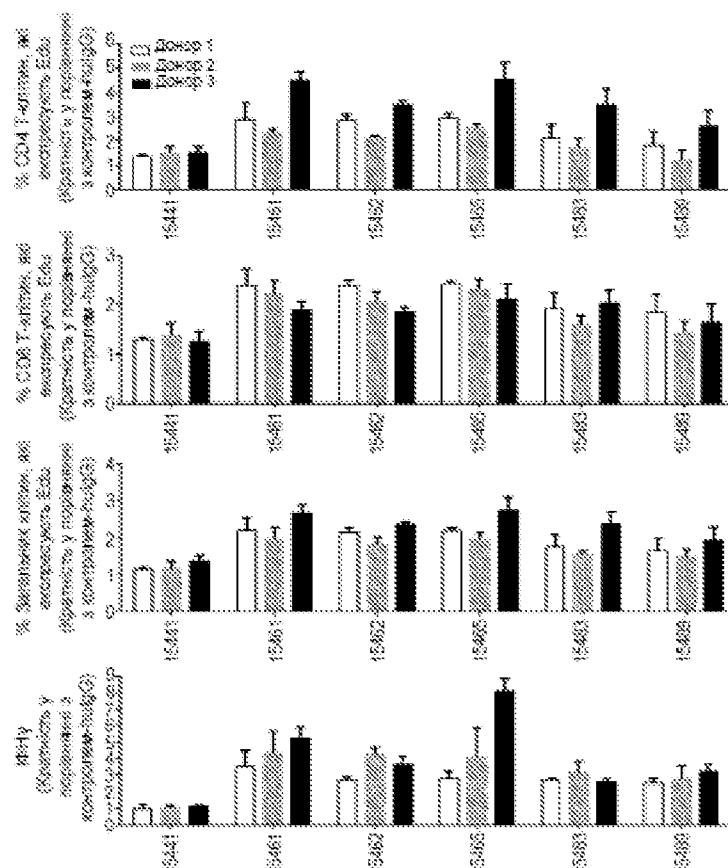


Fig. 3C

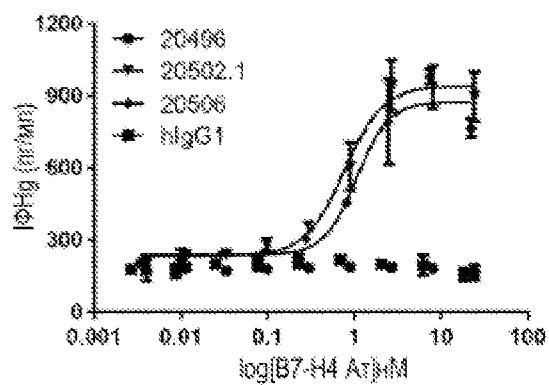


Fig. 3D

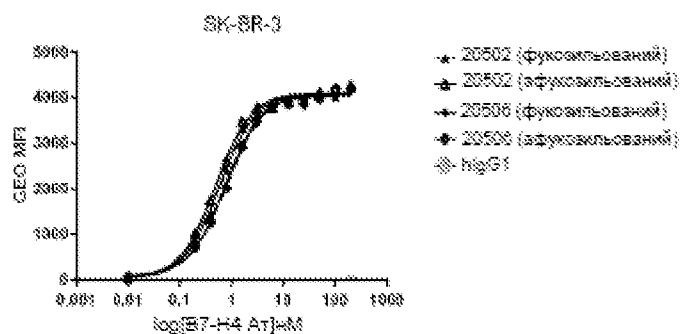


Fig. 4A

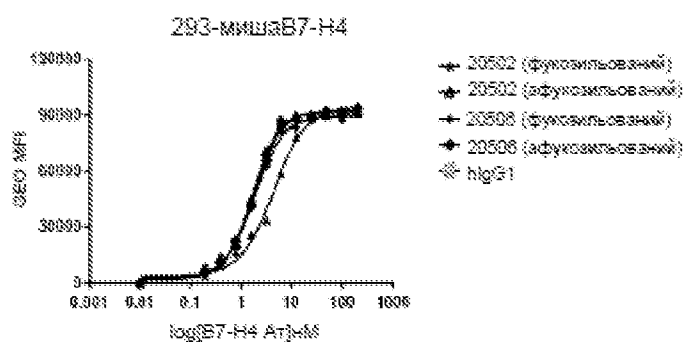


Fig. 4B

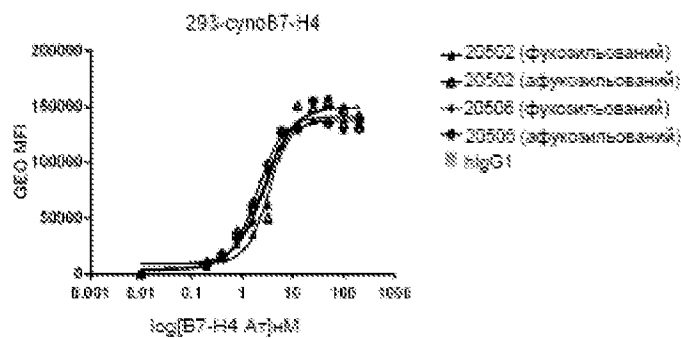


Fig. 4C

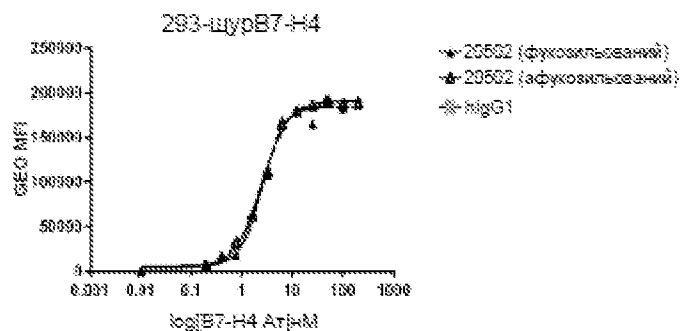


Fig. 4D

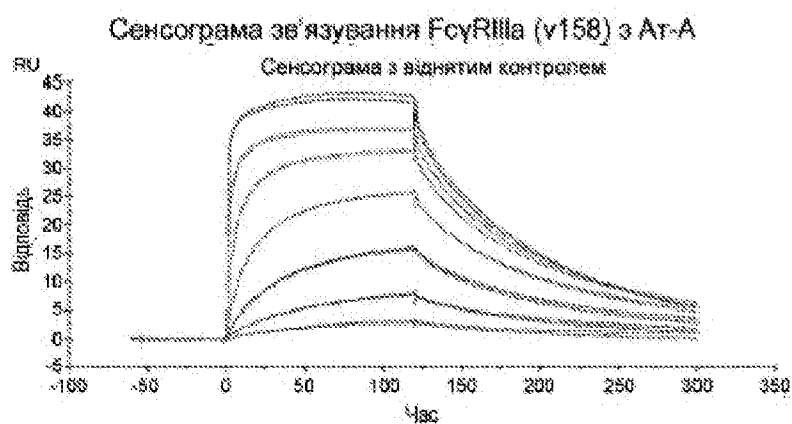


Fig. 5A

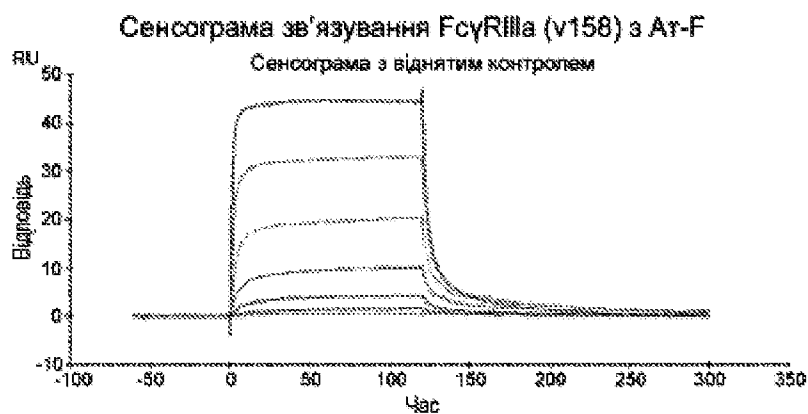


Fig. 5B

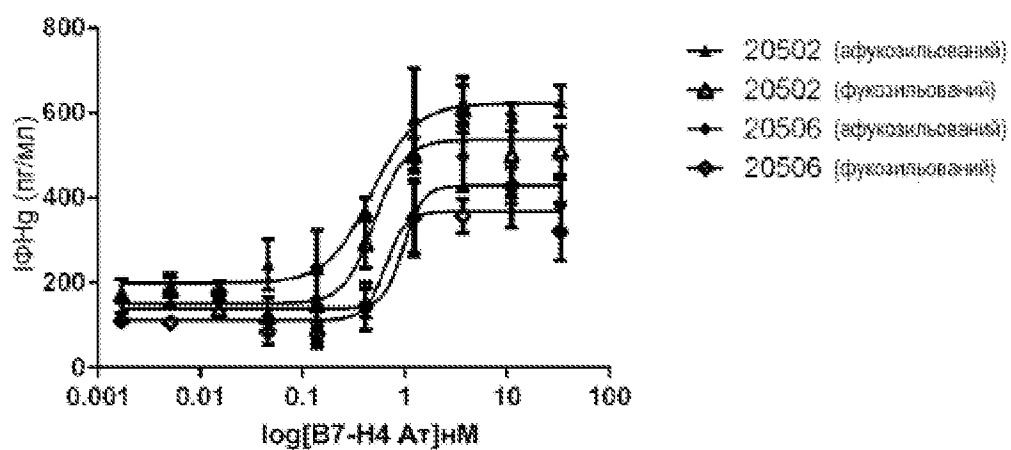


Fig. 6A

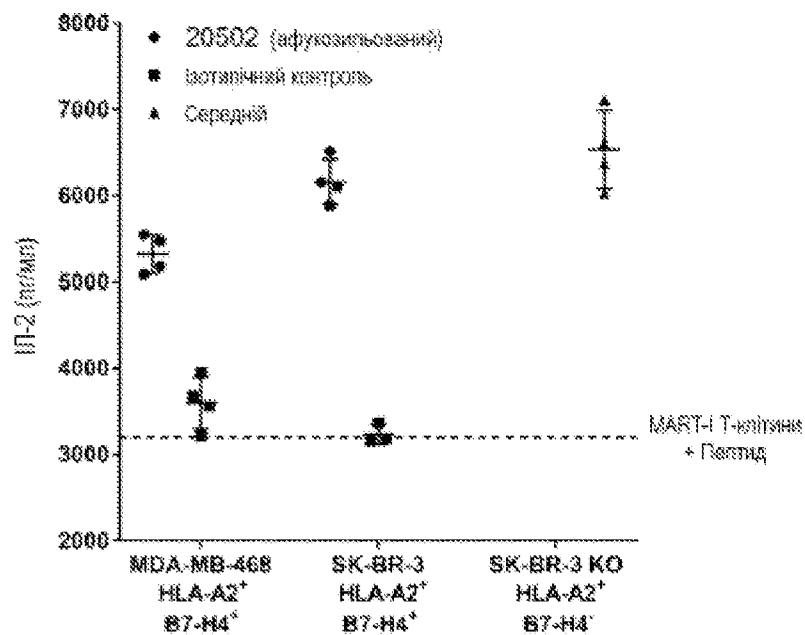


Fig. 6B

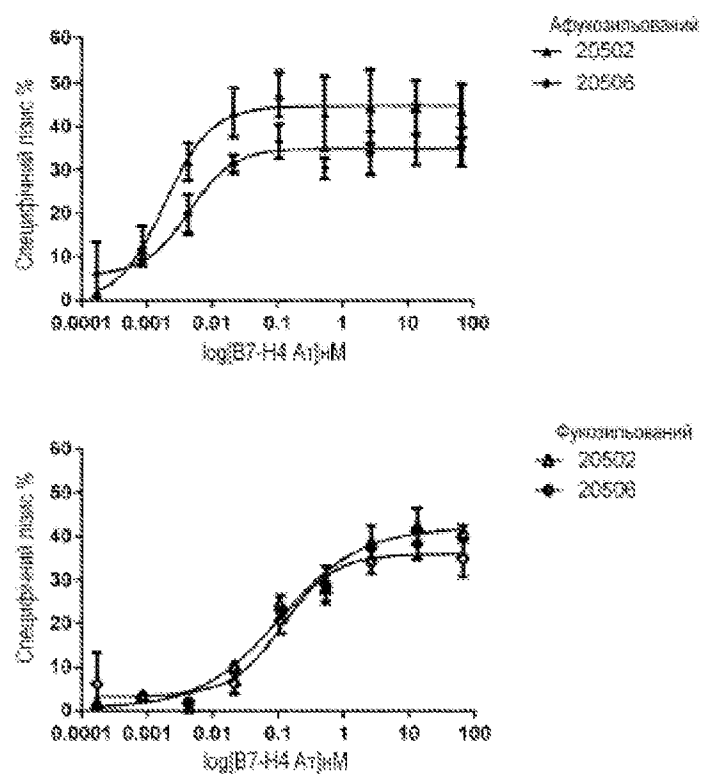


Fig. 7

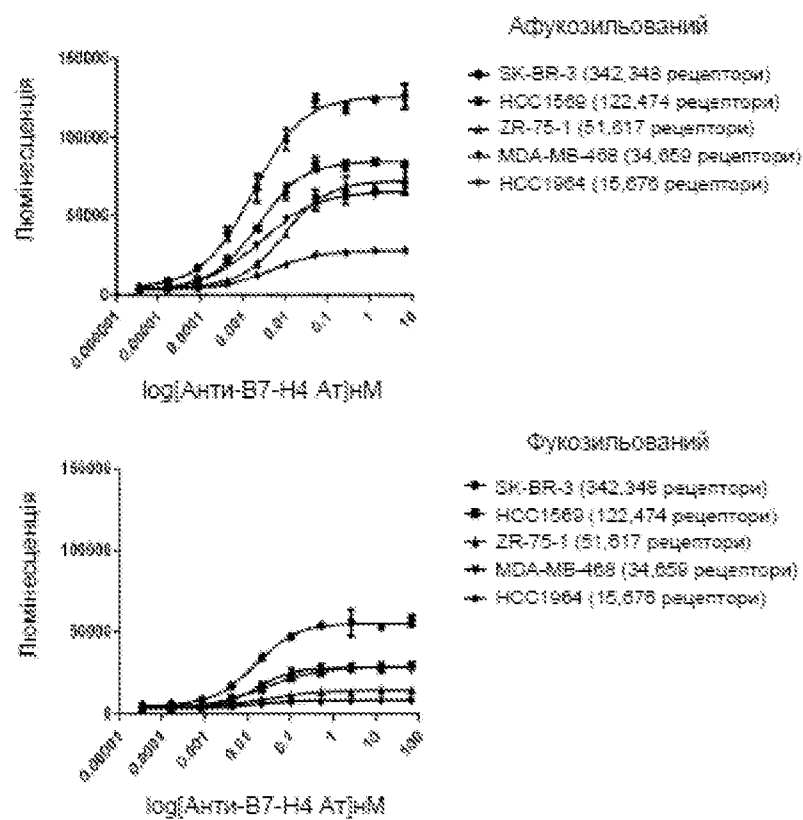


Fig. 8

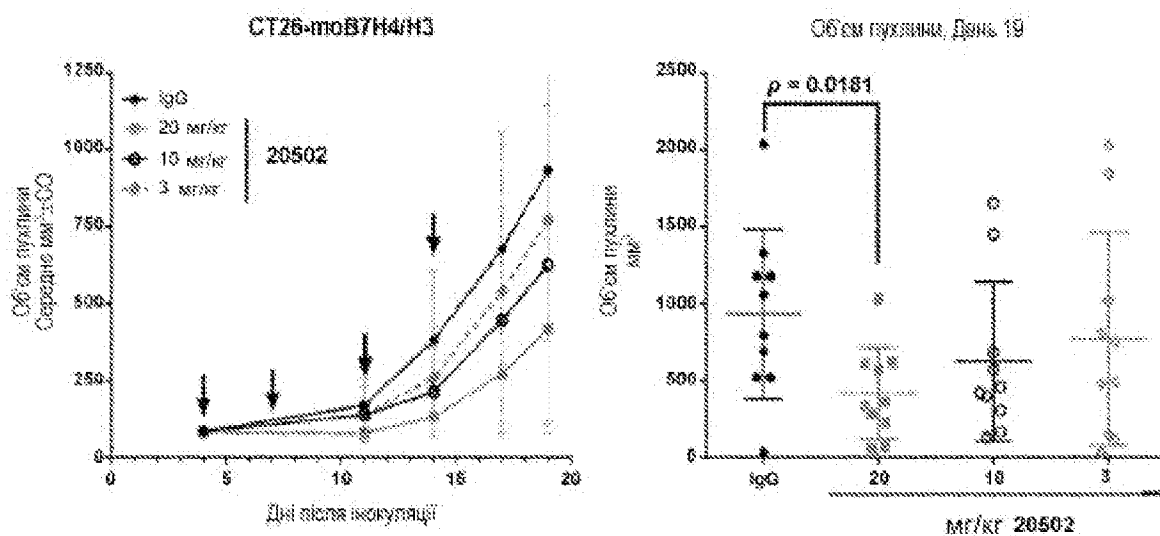


Fig. 9A

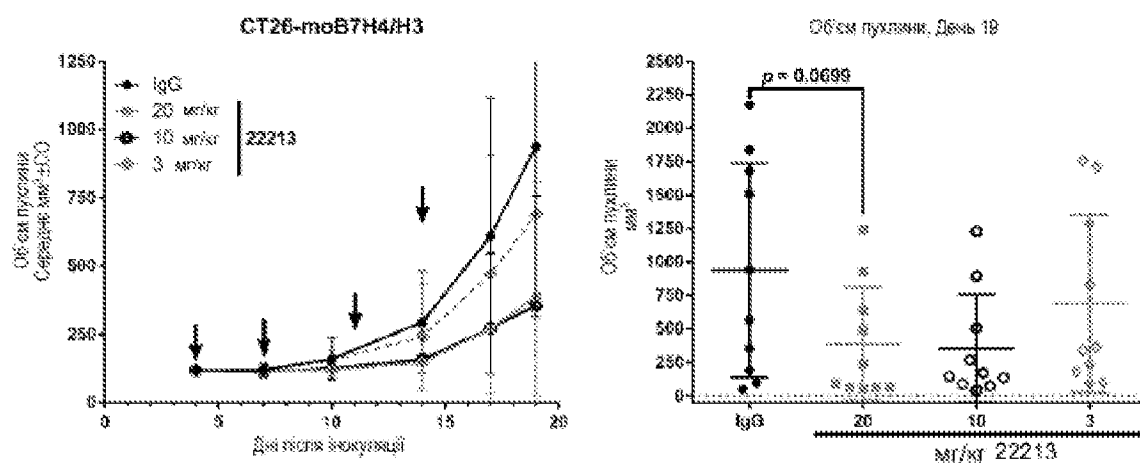
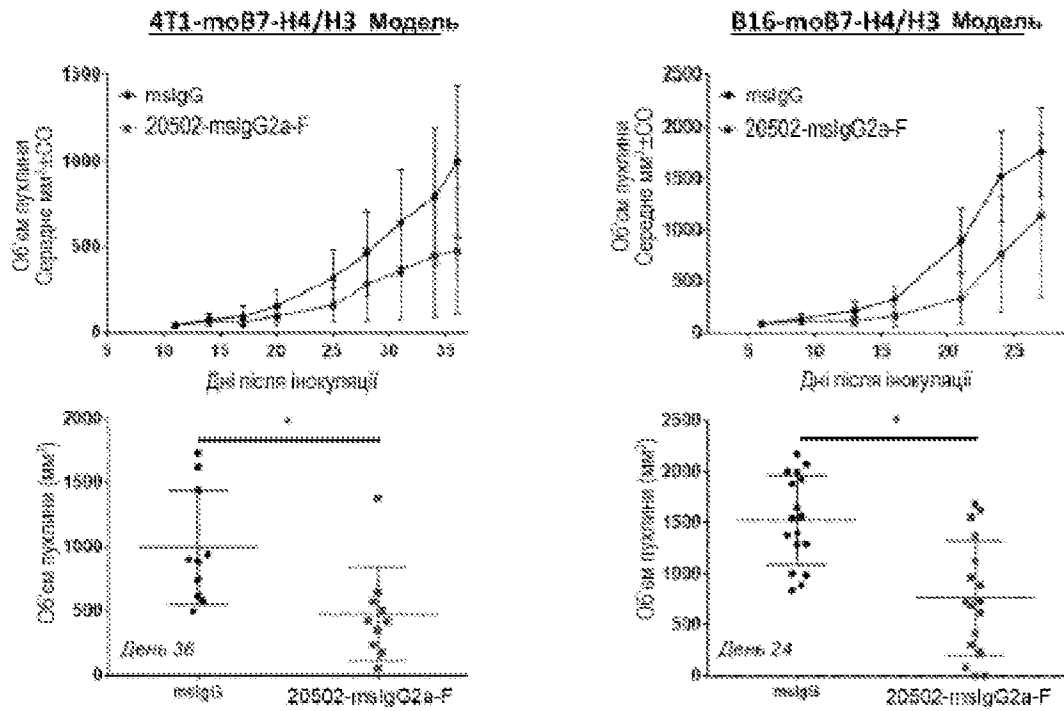
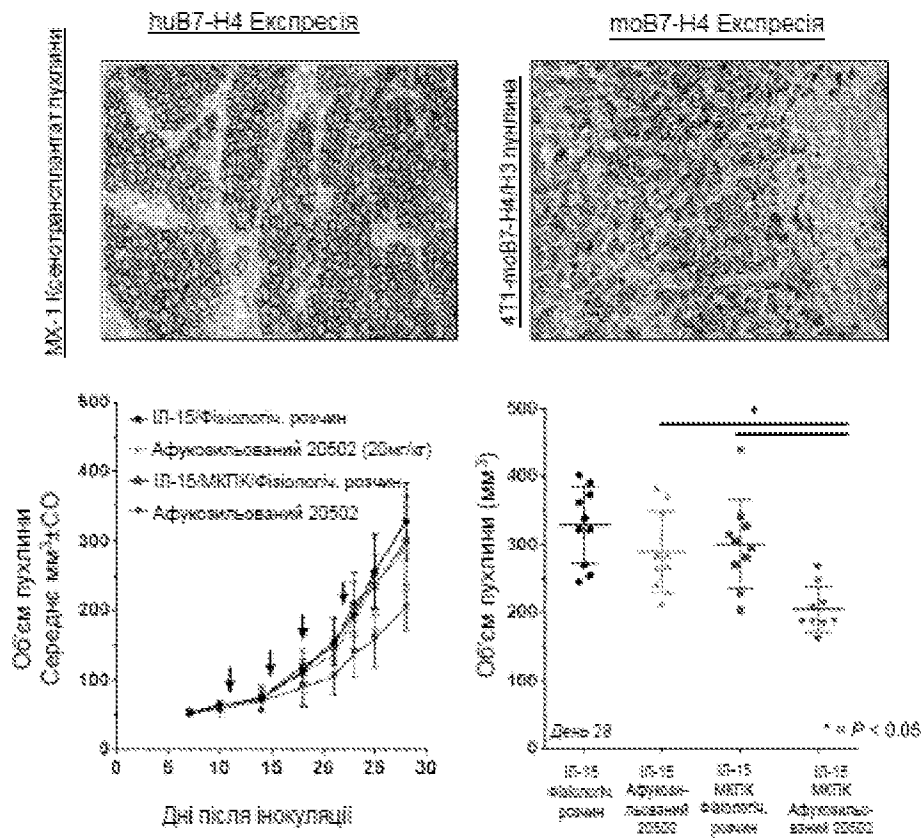


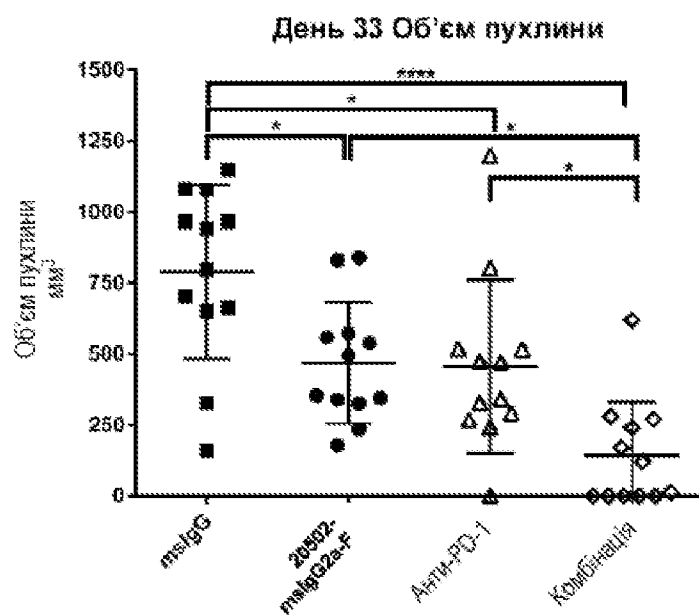
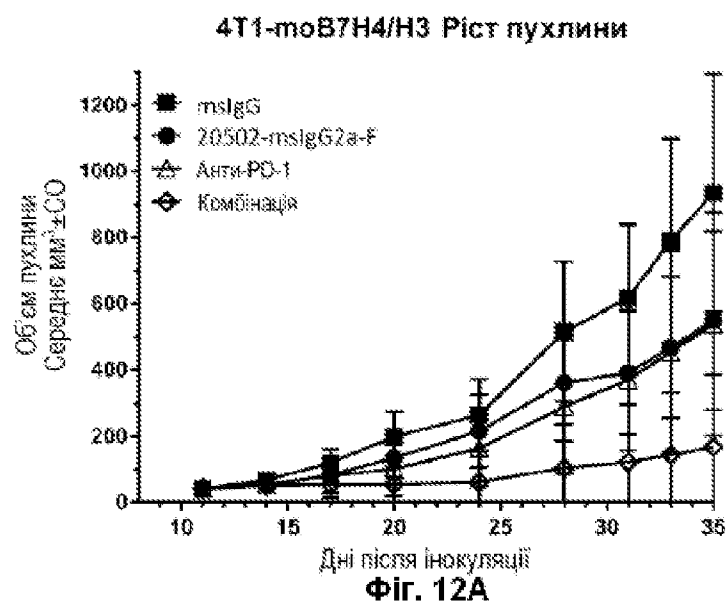
Fig. 9B



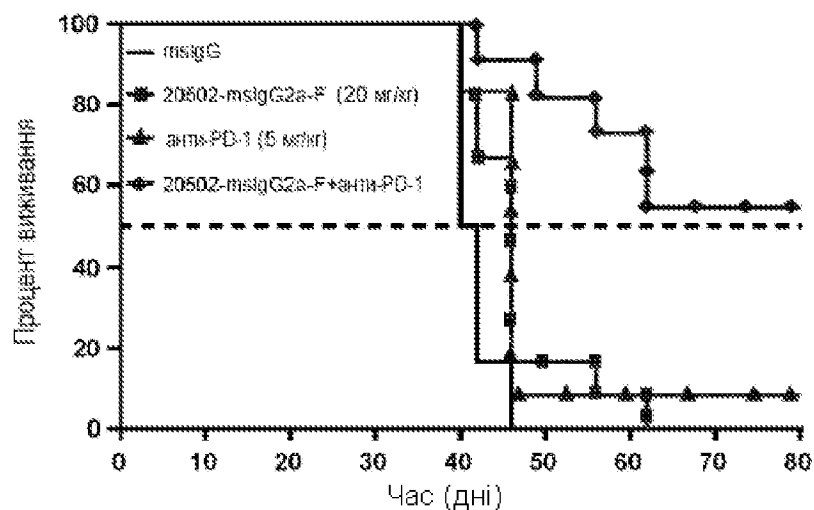
Фіг. 10



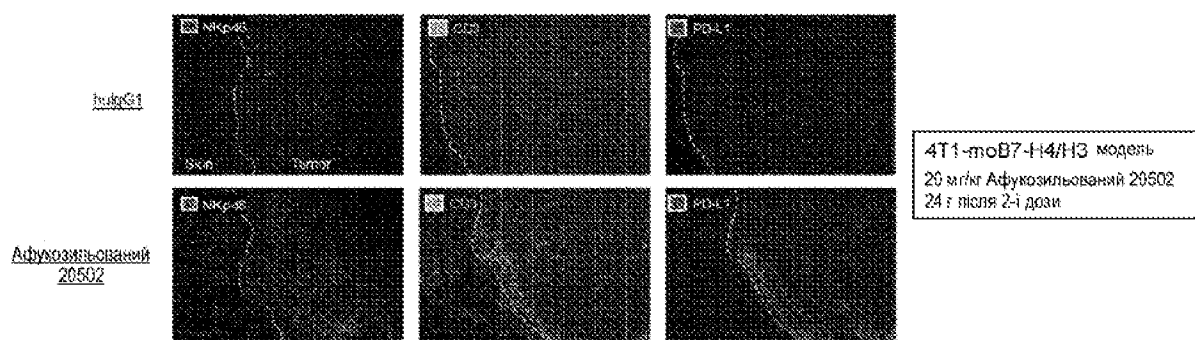
Фіг. 11



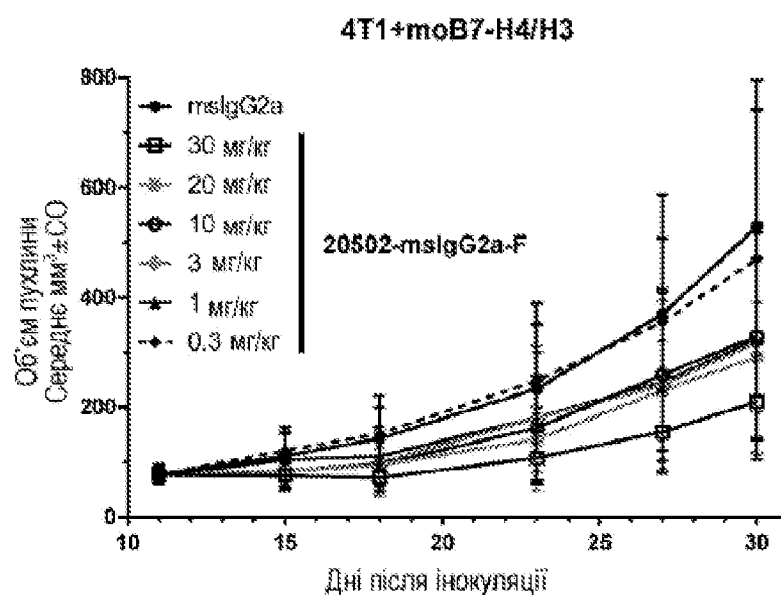
Фіг. 12В



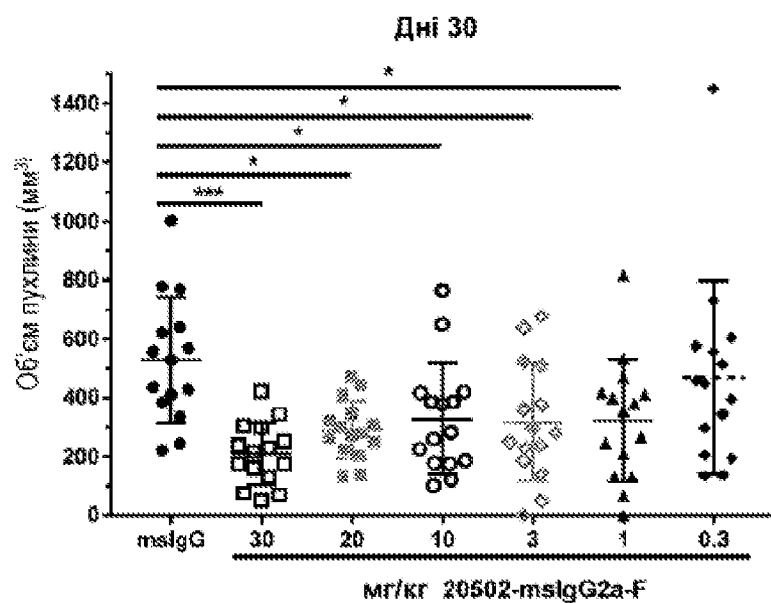
Фіг. 12С



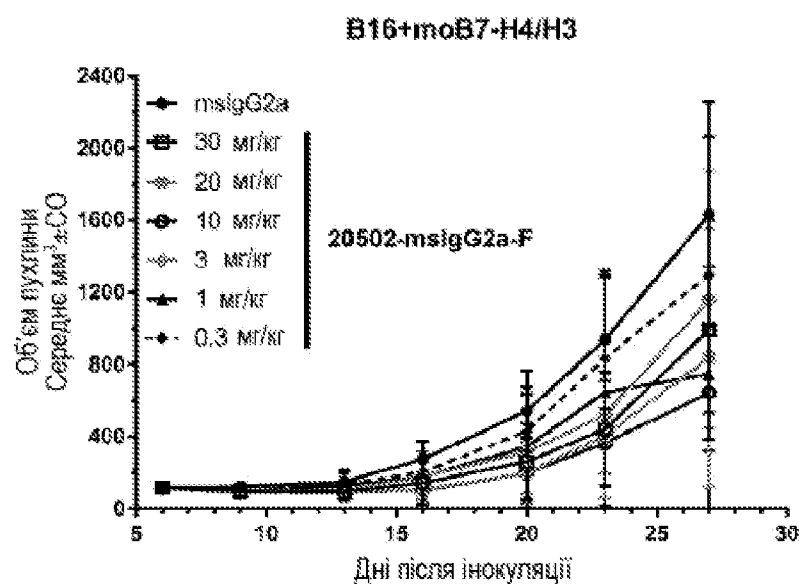
Фіг. 13



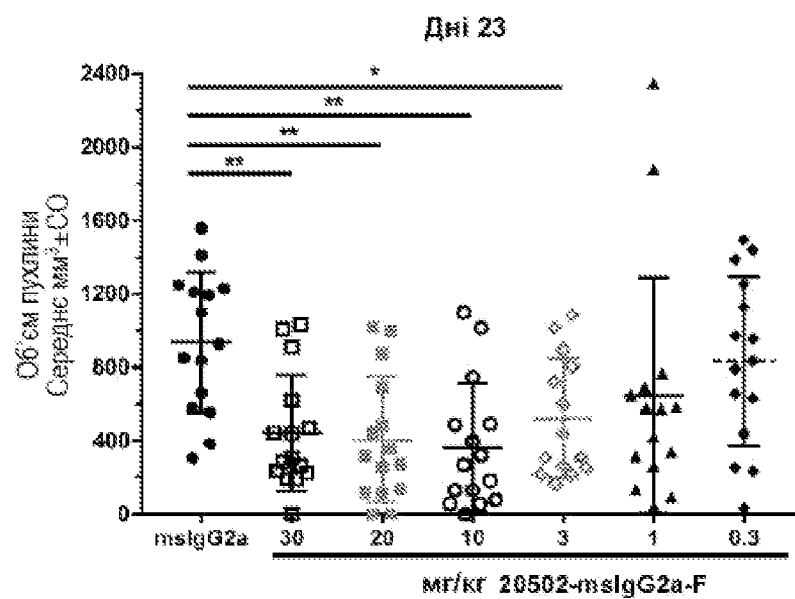
Фіг. 14А



Фіг. 14В



Фіг. 15А



Фіг. 15В