(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 048014 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.21

(21) Номер заявки
202193180

(22) Дата подачи заявки
2020.05.19

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) CD19-СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/850,901; 62/854,695**
(32) **2019.05.21; 2019.05.30**
(33) **US**
(43) **2022.02.21**
(86) **PCT/US2020/033559**
(87) **WO 2020/236792 2020.11.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Гранда Брайан, Рэйо Эми, Хонг Конни, Челур Даттананда, Лу Хайхой (US), Сиб Режи (CH), Дзанг Сунйоунг (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2010068136
MARIA CASTELLA ET AL.: "Development of a Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor: A Paradigm for an Affordable CAR T Cell Production at Academic Institutions", MOLECULAR THERAPY - METHODS & CLINICAL DEVELOP, vol. 12, 1 March 2019 (2019-03-01), pages 134-144, XP55716791, GB, ISSN: 2329-0501, DOI: 10.1016/j.omtm.2018.11.010, First paragraph of "Results" on page 135
WO-A2-2020052692

(57) В настоящем изобретении предусмотрены CD19-связывающие молекулы, которые специфично связываются с CD19, в том числе моноспецифические, биспецифические и триспецифические связывающие молекулы, конъюгаты, содержащие CD19-связывающие молекулы, и фармацевтические композиции, содержащие CD19-связывающие молекулы и конъюгаты. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения C19-связывающих молекул для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с экспрессией CD19. В настоящем изобретении еще дополнительно предусмотрены рекомбинантные клетки-хозяева, сконструированные для экспрессии CD19-связывающих молекул, и способы получения CD19-связывающих молекул посредством культивирования клеток-хозяев в условиях, в которых экспрессируются CD19-связывающие молекулы.

048014 B1

048014 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает преимущество приоритета по предварительным заявкам на патент США № 62/850901, поданной 21 мая 2019 г., и № 62/854695, поданной 30 мая 2019 г., содержание обеих из которых включено в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Перечень последовательностей

Настоящее изобретение содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и тем самым включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 4 мая 2020 г., имеет название NOV-007WO_SL.txt, и ее размер составляет 776262 байта.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к CD19-связывающим молекулам, которые специфично связываются с CD19, в том числе к моноспецифическим, биспецифическим и триспецифическим связывающим молекулам, и к их применению для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с экспрессией CD19.

Предпосылки изобретения

В-клетки экспрессируют широкий спектр молекул клеточной поверхности в ходе их дифференцировки и пролиферации. CD19 представляет собой панспецифический В-клеточный мембранный гликопротеин, который экспрессируется с ранних стадий развития пре-В-клеток и до терминальной дифференцировки, регулируя развитие и функцию В-лимфоцитов. Экспрессия CD19 была идентифицирована при большинстве форм рака лимфоидного происхождения, подавляющем большинстве форм неходжкинской лимфомы (NHL) и формах лейкоза, в том числе при хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL), остром лимфобластном лейкозе (ALL) и макроглобулинемии Вальденстрема (WM).

Блинатумомаб, представляющий собой биспецифический в отношении CD19-CD3 активатор, привлекающий Т-клетки, одобрен для лечения ALL. Однако лечение с помощью блинатумомаба не приводит к стойкому ответу и характеризуется высокой частотой рецидивов. Von Stackelberg et al., 2016, Journal of Clinical Oncology 34(36):4381-4389. Более того, блинатумомаб характеризуется коротким периодом полужизни, что требует непрерывного воздействия лекарственного средства для того, чтобы оно проявило достаточную эффективность и контролируемую токсичность. Porter et al., 2013, Clin Pharmacol. 5(Suppl 1): 5-11.

Несмотря на значительные улучшения в терапии рака, В-клеточные злокачественные новообразования, такие как В-клеточные подтипы неходжкинских лимфом и хронический лимфоцитарный лейкоз, являются основными факторами случаев смерти, связанных с раком. Соответственно, по-прежнему существует потребность в дополнительных терапевтических средствах для лечения В-клеточных злокачественных новообразований.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены CD19-связывающие молекулы, которые специфично связываются с CD19 человека, например, антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и полиспецифические молекулы, которые специфично связываются с CD19 человека.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены моноспецифические CD19-связывающие молекулы (например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты), содержащие антигенсвязывающий домен или антигенсвязывающий модуль ("ABM") для CD19. Иллюстративные CD19-связывающие молекулы, которые могут быть моноспецифическими, описаны в разделе 7.2 и конкретных вариантах осуществления 1-15 ниже.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены полиспецифические связывающие молекулы ("MBM"), содержащие ABM для CD19 по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления MBM представляют собой биспецифические связывающие молекулы ("BBM"). BBM по настоящему изобретению содержат первый ABM, который специфично связывается с CD19 человека ("ABM1" или "ABM для CD19"), и второй ABM, который специфично связывается со вторым антигеном ("ABM2"), например, с CD3 человека или другим компонентом Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR) (иногда называемый в данном документе "ABM для TCR"). Термины ABM1, ABM2, ABM для CD19 и ABM для TCR используются исключительно для удобства и не предполагаются как обозначающие какую-либо конкретную конфигурацию BBM. В некоторых вариантах осуществления ABM для TCR связывается с CD3 (и называется в данном документе "ABM для CD3" или т.п.). Соответственно, раскрытия, относящиеся к ABM2 и ABM для TCR, также применимы к ABM для CD3. Такие полиспецифические молекулы можно использовать для направления CD3+ эффекторных Т-клеток к CD19+ очагам, тем самым позволяя CD3+ эффекторным Т-клеткам атаковать и лизировать CD19+ клетки и опухоли. Признаки иллюстративных MBM описаны в разделах 7.5-7.6 и конкретных вариантах осуществления 16-1190 ниже.

Настоящее изобретение также расширяет принципы перенаправленного нацеленного Т-клеточного лизиса (RTCC), предусматривая триспецифические связывающие молекулы ("TBM"), которые взаимодействуют с CD19, CD3 или другим компонентом комплекса TCR на Т-клетках, а также либо с CD2, либо с опухолеассоциированным антигеном ("TAA") человека, например, с В-клеточным антигеном, от-

личным от CD19. TBM по настоящему изобретению содержат по меньшей мере три антигенсвязывающих модуля ("ABM"), которые могут связывать (i) CD19 (ABM1), (ii) компонент комплекса TCR (ABM2) и (iii) либо CD2, либо TAA (ABM3). TBM, которые связываются с (1) CD19 человека, (2) CD3 или другим компонентом комплекса TCR и (3) CD2, для удобства называются в данном документе "TBM типа 1". TBM, которые связываются с (1) CD19 человека, (2) CD3 или другим компонентом комплекса TCR и (3) TAA, для удобства называются в данном документе "TBM типа 2".

Не ограничиваясь какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения считают, что комбинация взаимодействия с CD2 и комплексом TCR в TBM типа 1 способна стимулировать как первичный сигнальный путь, который способствует опосредованному Т-клетками лизису опухолевых клеток (посредством кластеризации TCR, например), так и второй костимулирующий путь для индукции пролиферации Т-клеток и потенциального преодоления анергии. Кроме того, не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что взаимодействия с TAA в дополнение к CD19 и компоненту комплекса TCR у TBM типа 2 будут приводить к улучшению клинических результатов терапии рака на основе RTCC, например, В-клеточных злокачественных новообразований, благодаря нацеливанию на большее количество злокачественных В-клеток, чем с применением биспецифических привлекающих активаторов, которые нацелены только на CD19 и компонент комплекса TCR.

Соответственно, в одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены TBM типа 1, которые связываются с (1) CD19 человека, (2) CD3 или другим компонентом комплекса TCR и (3) CD2.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены TBM типа 2, которые связываются с (1) CD19 человека, (2) CD3 или другим компонентом комплекса TCR и (3) TAA.

Если явно не указано иное или если контекст не предусматривает иное, ссылка на TBM в настоящем изобретении применима к TBM как типа 1, так и типа 2.

В некоторых вариантах осуществления каждый антигенсвязывающий модуль MBM по настоящему изобретению способен к связыванию своей соответствующей мишени одновременно со связыванием каждого из одного или нескольких дополнительных антигенсвязывающих модулей со своей соответствующей мишенью. В основе ABM1 лежат иммуноглобулины, тогда как в основе ABM2 и, в случае наличия, ABM3 могут лежать иммуноглобулины или молекулы, отличные от иммуноглобулинов. Следовательно, MBM могут содержать ABM на основе иммуноглобулинов или любую комбинацию ABM на основе иммуноглобулинов и на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов. ABM на основе иммуноглобулинов, которые можно применять в MBM, описаны в разделе 7.3.1 и конкретных вариантах осуществления 17-21, 24-29 ниже. ABM на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, которые можно применять в MBM, описаны в разделе 7.3.2 и конкретных вариантах осуществления 22-23 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABM, которые связываются с CD19 человека, описаны в разделе 7.2 и конкретных вариантах осуществления 17-21 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABM, которые связываются с компонентом комплекса TCR, описаны в разделе 7.7 и конкретных вариантах осуществления 30-621 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABM, которые связываются с CD2, описаны в разделе 7.8 и конкретных вариантах осуществления 726-775 ниже. Дополнительные признаки иллюстративных ABM, которые связываются с TAA, описаны в разделе 7.9 и конкретных вариантах осуществления 776-894 ниже.

ABM из MBM (или их части) могут быть соединены друг с другом, например, посредством коротких пептидных линкеров или посредством Fc-домена. Способы и компоненты для соединения ABM с образованием MBM описаны в разделе 7.4 и конкретных вариантах осуществления 895-1190 ниже.

BBM содержат по меньшей мере два ABM (например, BBM является по меньшей мере бивалентной), а TBM содержат по меньшей мере три ABM (например, TBM является по меньшей мере тривалентной), но они могут характеризоваться большей валентностью. Например, BBM может содержать три, четыре или больше ABM (т.е. являться тривалентной, тетравалентной или характеризоваться большей валентностью, чем тетравалентная). Иллюстративные бивалентные, тривалентные и тетравалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1 и описаны в разделе 7.5 и конкретных вариантах осуществления 624-684 ниже.

TBM может содержать четыре ABM (т.е. быть тетравалентной), пять ABM (т.е. быть пентавалентной) или шесть ABM (т.е. быть гексавалентной) при условии, что TBM содержит по меньшей мере один ABM, который способен связывать CD19, по меньшей мере один ABM, который способен связывать компонент комплекса TCR, и по меньшей мере один ABM, который способен связывать либо CD2, либо TAA. Иллюстративные тривалентные, тетравалентные, пентавалентные и гексавалентные конфигурации TBM показаны на фиг. 2 и описаны в разделе 7.6 и конкретных вариантах осуществления 687-724 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие CD19-связывающие молекулы (либо в виде одной нуклеиновой кислоты, либо в виде совокупности нуклеиновых кислот), и рекомбинантные клетки-хозяева и линии клеток, сконструированные так, что они экспрессируют нуклеиновые кислоты и CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению. Иллюстративные нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и линии клеток описаны в разделе 7.10 и конкретных вариантах осуществления 1241-1248 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены конъюгаты лекарственных средств, со-

держащие CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению. Такие конъюгаты для удобства называются в данном документе "конъюгатами антител и лекарственных средств" или "ADC", несмотря на то, что некоторые ABM могут представлять собой неиммуноглобулиновые домены. Примеры ADC описаны в разделе 7.12 и конкретных вариантах осуществления 1191-1230 ниже.

Также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие CD19-связывающие молекулы и ADC. Примеры фармацевтических композиций описаны в разделе 7.15 и конкретном варианте осуществления 1231 ниже.

В данном документе дополнительно предусмотрены способы применения CD19-связывающих молекул, ADC и фармацевтических композиций по настоящему изобретению, например, для лечения пролиферативных состояний (например, форм рака), при которых экспрессируется CD19, для лечения аутоиммунных нарушений и для лечения других заболеваний и состояний, ассоциированных с экспрессией CD19. Иллюстративные способы описаны в разделе 7.16 и конкретных вариантах осуществления 1232-1239 ниже.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы применения CD19-связывающих молекул, ADC и фармацевтических композиций в комбинации с другими средствами и видами терапии. Иллюстративные средства, виды терапии и способы комбинированной терапии описаны в разделе 7.17 и конкретном варианте осуществления 1240 ниже.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1A-1AH: иллюстративные конфигурации BBM. На фиг. 1A проиллюстрированы компоненты иллюстративных конфигураций BBM, проиллюстрированных на фиг. 1B-1AH. Не все участки, соединяющие различные домены каждой цепи, проиллюстрированы (например, линкер, соединяющий VH- и VL-домены scFv, шарнирный участок, соединяющий CH2- и CH3-домены Fc-домена, и т.д. пропущены). На фиг. 1B-1F проиллюстрированы бивалентные BBM; на фиг. 1G-1Z проиллюстрированы тривалентные BBM; на фиг. 1AA-1AH проиллюстрированы тетравалентные BBM.

Фиг. 2A-2V: иллюстративные конфигурации TBM. На фиг. 2A проиллюстрированы компоненты иллюстративных конфигураций TBM, проиллюстрированных на фиг. 2B-2V. Не все участки, соединяющие различные домены каждой цепи, проиллюстрированы (например, линкер, соединяющий VH- и VL-домены scFv, шарнирный участок, соединяющий CH2- и CH3-домены Fc, и т.д. пропущены). На фиг. 2B-2P проиллюстрированы тривалентные TBM; на фиг. 2Q-2S проиллюстрированы тетравалентные TBM; на фиг. 2T проиллюстрирована пентавалентная TBM, и на фиг. 2U-2V проиллюстрированы гексавалентные TBM.

Фиг. 3A-3B: схемы биспецифической (фиг. 3A и фиг. 3C) и триспецифической (фиг. 3B) конструкций из примера 1.

Фиг. 4A-4B: способность BBM для CD19 вызывать перенаправленную Т-клеточную цитотоксическую активность (RTCC) в отношении CD19+ клеток-мишеней. Как BBM на основе NEG258, так и BBM на основе NEG218 опосредовали RTCC-активность в отношении CD19+ линий клеток-мишеней. Клетки Nalm6-luc (фиг. 4A) и Karpas422-luc (фиг. 4B) совместно культивировали с размножившимися Т-клетками в присутствии BBM в серии разведений при соотношении эффекторные клетки:клетки-мишени (E:T), составляющем 3:1. Сигнал люминесценции измеряли после 24 ч инкубирования.

Фиг. 5A-5B: способность BBM для CD19 вызывать пролиферацию Т-клеток. Как BBM на основе NEG258, так и BBM на основе NEG218 индуцировали пролиферацию Т-клеток. Клетки Karpas422-luc (фиг. 5A) и Nalm6-luc (фиг. 5B) совместно культивировали с размножившимися Т-клетками в присутствии BBM в серии разведений при соотношении E:T, составляющем 1:1. Сигнал люминесценции измеряли после 96 ч инкубирования.

Фиг. 6A-6F: способность TBM для CD19 вызывать CD2-зависимую активацию Т-клеток. Нокаут CD2 ослаблял преимущество триспецифических конструкций. На фиг. 6A-6B показан иллюстративный анализ методом проточной цитометрии экспрессии CD2 на клетках JNL CD2 WT (фиг. 6A) и KO (фиг. 6B). Окрашивание с помощью mAb к CD2 (гистограмма с точками) накладывается на окрашивание с помощью изотипического контроля mIgG1 (гистограмма с диагональной штриховкой) или на отсутствие окрашивания (незакрашенная гистограмма). На фиг. 6C-6F показаны данные для $CD2^+$ (фиг. 6C-6D) и $CD2^-$ (фиг. 6E-6F) клеток JNL, совместно культивируемых с $CD19^+$ клетками-мишенями в присутствии BBM и TBM в серии разведений при соотношении E:T, составляющем 3:1. Сигнал люминесценции измеряли после 24 ч инкубирования.

Фиг. 7A-7B: связывание TBM для CD19 с B-клетками макака-крабоеда. На фиг. 7A показаны данные для TBM с CD19-связывающим плечом на основе NEG218, и на фиг. 7B показаны данные для TBM с CD19-связывающим плечом на основе NEG258.

Фиг. 8A-8H: способность TBM для CD19 индуцировать активацию Т-клеток при истощении популяции B-клеток макака-крабоеда в PBMC. На фиг. 8A PBMC выделяли из цельной крови макака-крабоеда с использованием центрифугирования в градиенте фиколла и инкубировали с би- или триспецифическими конструкциями в течение ночи. Образцы собирали и одновременно окрашивали на CD3 и CD20 для идентификации B- и Т-клеток в популяции PBMC. Процент истощения популяции B-клеток рассчитывали, как описано в разделе 8.6.1. На фиг. 8B-8H показаны результаты анализа методом FACS

экспрессии CD69 и CD25 на $CD3^+$ Т-клетках для определения одинарных ($CD69^+$ $CD25^-$ или $CD69^-$ $CD25^+$) или двойных положительных ($CD69^+CD25^+$) клеток. Фиг. 8B: без обработки (только среда); фиг. 8C-8E: CD3hi TSP1L; фиг. 8F-8H: CD3hi TSP1.

Фиг. 9A-9P: способность TBM на основе NEG258 и NEG218 индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 9A-9H) и Karpas422 (фиг. 9I-9P).

Фиг. 10A-10P: способность TBM на основе NEG258 и NEG218 с различными значениями аффинности к CD3 индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 10A-10H) и Karpas422 (фиг. 10I-10P).

Фиг. 11A-11L: способность TBM на основе NEG258, которые содержат CD2-связывающее плечо, и тех, которые содержат контрольное плечо, связывающее лизоцим, индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 11A-11H) и Karpas422 (фиг. 11I-11L).

Фиг. 12A-12C: Индукция высвобождения Т-клеточных цитокинов посредством TBM на основе NEG258 и NEG218. Фиг. 12A: IFN-γ; фиг. 12B: TNF-α; фиг. 12C: IL2.

Фиг. 13A-13C: связывание TBM на основе NEG258 и NEG218 с мышиными линиями клеток 300.19, которые сверхэкспрессируют CD19 человека (фиг. 13A) или CD19 макака-крабоеда (фиг. 13B). TBM демонстрируют пренебрежимо малое связывание с линией клеток 300.19 дикого типа (фиг. 13C).

Фиг. 14: схематическое изображение CD58.

Фиг. 15: перенаправленная Т-клеточная цитотоксичность, опосредованная TBM, содержащими варианты последовательностей CD58.

Фиг. 16: антигеннезависимая активация Т-клеток посредством TBM, содержащих варианты последовательностей CD58. Данные выражены в относительных единицах люминесценции (RLU).

Фиг. 17A-17H: экспрессия CD19 и CD58 на различных линиях клеток: фиг. 17A-17B: экспрессия CD19 и CD58 соответственно на клетках OCI-LY-19; фиг. 17C-17D: экспрессия CD19 и CD58 соответственно на клетках Karpas-422; фиг. 17E-17F: экспрессия CD19 и CD58 соответственно на клетках Toledo; фиг. 17G-17H: экспрессия CD19 и CD58 соответственно на клетках Nalm-6.

Фиг. 18A-18B: способность TBM и BBM на основе NEG258 индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении клеток-мишеней Karpas422. На фиг. 18A и фиг. 18B показаны данные с использованием Т-клеток от двух разных доноров.

Фиг. 19A-19F: индукция высвобождения Т-клеточных цитокинов посредством TBM и BBM на основе NEG258. Фиг. 19A-19B: IFN-γ (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 19C-19D: IL-2 (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 19E-19F: TNF-α (донор 1 и донор 2 соответственно). Треугольники по оси X указывают на уменьшение концентрации конструкций слева направо на фигурах.

Фиг. 20: связывание TBM и BBM на основе NEG-258 с Т-клетками.

Фиг. 21A-21C: пролиферация Т-клеток, опосредованная TBM и BBM на основе NEG-258. Фиг. 21A: пролиферация Т-клеток в совместной культуре OC-LY-19; фиг. 21B: пролиферация Т-клеток в совместной культуре Karpas422; фиг. 21C: пролиферация Т-клеток в совместной культуре Toledo.

Фиг. 22A-22B: способность TBM и BBM на основе NEG258 индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении клеток-мишеней Karpas422. На фиг. 22A и фиг. 22B показаны данные с использованием Т-клеток от двух разных доноров.

Фиг. 23A-23J: способность TBM и BBM на основе NEG258 индуцировать перенаправленную Т-клеточную цитотоксичность донорных клеток человека в отношении различных клеток-мишеней. Фиг. 23A-23B: OC-LY-19 (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 23C-23D: Toledo (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 23E-23F: Nalm6 (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 23G-23H: Nalm6 KO (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 23I-23J: K562 (донор 1 и донор 2 соответственно).

Фиг. 24A-24J: индукция высвобождения Т-клеточных цитокинов посредством TBM и BBM на основе NEG258 в различных клетках-мишенях. Фиг. 24A-24B: TNF-α из OC-LY-19 (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 24C-24D: TNF-α из Toledo (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 24E-24F: TNF-α из Nalm6 (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 24G-24H: TNF-α из Nalm6 KO (донор 1 и донор 2 соответственно); фиг. 24I-24J: TNF-α из K562 (донор 1 и донор 2 соответственно).

Фиг. 25A-25H: анализ RTCC с повторной стимуляцией линиями клеток Karpas 422 и OCI-LY-19. Фиг. 25A: схема осуществления анализа. Фиг. 25B-25D: Karpas 422 (после первой стимуляции, после второй стимуляции и после третьей стимуляции соответственно); фиг. 25E-25H: OCI-LY-19 (после первой стимуляции, после второй стимуляции, после третьей стимуляции и после четвертой стимуляции соответственно).

Фиг. 26A-26P: фенотипирование Т-клеток при повторной стимуляции линиями клеток Karpas 422 и OCI-LY-19. Фиг. 26A-26H: фенотипирование с Karpas 422; фиг. 26I-26P: фенотипирование с OCI-LY-19. Фиг. 26A и 26I: % IL-2+ CD4 Т-клеток; фиг. 26B и 26J: % IFNγ+ CD4 Т-клеток; фиг. 26C и 26K: % IL-2+ CD8 Т-клеток; фиг. 26D и 26L: % IFNγ+ CD8 Т-клеток; фиг. 26E и 26M: CD3 молодые; фиг. 26F и 26N: CD4 старые; фиг. 26G и 26O: CD8 молодые; фиг. 26H и 26P: CD8 старые. Линии на фигурах представля-

ют различных доноров Т-клеток.

Фиг. 27A-27D: способность CD3hi TSP1 по сравнению с CD3hi BSP1 вызывать пролиферацию Т-клеток в присутствии CD19+ клеток-мишеней. Клетки Nalm6-luc совместно культивировали в течение 72 часов с отсортированными $CD28^+$ или $CD28^-$ CD8 Т-клетками при соотношении E:T, составляющем 1:3, в присутствии 1 нМ (фиг. 27A-27B) или 0,1 нМ (фиг. 27C-27D) CD3hi TSP1 или CD3hi BSP1 и в присутствии (фиг. 27A и 27C) или в отсутствие (фиг. 27B и 27D) облученных аутологичных PBMC (с истощенной популяцией Т-клеток). Пролиферацию измеряли как процент клеток, меченных разведенным CFSE, среди живых клеток.

Фиг. 28A-28L: способность CD3hi TSP1 и CD3hi BSP1 индуцировать продуцирование цитокинов Т-клетками в присутствии клеток-мишеней Nalm6 CD19+ (E:T составляет 1:3). Фиг. 28A-28B: медианная интенсивность флуоресценции (MFI) для $CD28^-$ и $CD28^+$ CD8 Т-клеток, продуцирующих GzB (фиг. 28A) и IFN-γ (фиг. 28B), при совместном культивировании в присутствии облученных PBMC и 1 нМ CD3hi TSP1 или 1 нМ CD3hi BSP1. Фиг. 28C-28D: MFI для $CD28^-$ и $CD28^+$ CD8 Т-клеток, продуцирующих GzB (фиг. 28C) и IFN-γ (фиг. 28D), при совместном культивировании в отсутствие облученных PBMC и 1 нМ CD3hi TSP1 или 1 нМ CD3hi BSP1. Фиг. 28E-28F: MFI для $CD28^-$ и $CD28^+$ CD8 Т-клеток, продуцирующих GzB (фиг. 28E) и IFN-γ (фиг. 28F), при совместном культивировании в присутствии облученных PBMC и 0,1 нМ CD3hi TSP1 или 0,1 нМ CD3hi BSP1. Фиг. 28G-28H: MFI для $CD28^-$ и $CD28^+$ CD8 Т-клеток, продуцирующих GzB (фиг. 28G) и IFN-γ (фиг. 28H), при совместном культивировании в отсутствие облученных PBMC и 0,1 нМ CD3hi TSP1 или 0,1 нМ CD3hi BSP1. Фиг. 28I-28L: доли живых Т-клеток при совместном культивировании в присутствии (фиг. 28I и 28K) или в отсутствие (фиг. 28J и 28L) облученных PBMC и в присутствии 1 нМ (фиг. 28I и 28J) или 0,1 нМ (фиг. 28K и 28L) CD3hi TSP1 или CD3hi BSP1.

Фиг. 29A-29I: способность CD3hi TSP1 по сравнению с CD3hi BSP1 индуцировать изменения фенотипа Т-клеток. Фиг. 29A: иллюстративный пример $CD28^-$ и $CD28^+$ Т-клеток, отсортированных по экспрессии CCR7 и CD45RO. Фиг. 29B-29I: распределение различных популяций Т-клеток, определенное в соответствии с комбинированной экспрессией двух поверхностных маркеров CD45RO и CCR7 (необученные $CD45RO^-$ $CCR7^+$; центральные клетки памяти (CM) $CD45RO^+$ $CCR7^+$; эффекторные клетки памяти (EM) $CD45RO^+$ $CCR7^-$ и терминально дифференцированные (TEMRA) $CD45RO^-$ $CCR7^-$), после 72-часового совместного культивирования (E:T составляет 1:3) в присутствии (фиг. 29B-29E) или в отсутствие (фиг. 29F-29I) PBMC и в присутствии 1 нМ (фиг. 29B-29C и 29F-29G) или 0,1 нМ (фиг. 29D-29E и 29H-29I) CD3hi TSP1 или CD3hi BSP1. Данные для пролиферирующих клеток (CFSE-) показаны на фиг. 29B, 29D, 29F и 29H. Данные для непролиферирующих клеток (CFSE+) показаны на фиг. 29C, 29E, 29G и 29I. Данные для CD28- клеток показаны в левой части каждой фигуры, а данные для CD28+ клеток показаны в правой части фигуры.

Фиг. 30A-30D: способность CD3hi TSP1 по сравнению с CD3hi BSP1 вызывать перенаправленную Т-клеточную цитотоксическую активность (RTCC) в отношении CD19+ клеток-мишеней. RTCC проявляется в результате совместного культивирования клеток Nalm6-luc в течение 72 ч с отсортированными $CD28^+$ или $CD28^-$ CD8 Т-клетками при соотношении E:T, составляющем 1:3, в присутствии 1 нМ (фиг. 30A и 30C) или 0,1 нМ (фиг. 30B и 30D) CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 или CD3hi TSP1C и в присутствии (фиг. 30A и 30B) или в отсутствие (фиг. 30C и 30D) облученных аутологичных PBMC (с истощенной популяцией Т-клеток). (n=3) Сигнал люминесценции измеряли в конце инкубирования совместной культуры. Результаты выражены в виде кратности увеличения по сравнению с условиями без обработки, где не добавлялись антитела для оценки фонового сигнала, который дает контрольное антитело.

Фиг. 31A-31B: противоопухолевая активность CD3hi TSP1 (фиг. 31A) и CD3med TSP1 (фиг. 31B) в адаптации модели подкожной опухоли OCI-LY-19 с адоптивным переносом PBMC человека.

Фиг. 32A-32B: изменение массы тела после обработки с помощью CD3hi TSP1 (фиг. 32A) и CD3med TSP1 (фиг. 32B) в адаптации модели подкожной опухоли OCI-LY-19 с адоптивным переносом PBMC человека.

Фиг. 33: схема процесса гуманизации мышей NSG.

Фиг. 34A-34B: противоопухолевая активность CD3 TSP1, CD3hi BSP1 и CD3med TSP1 в модели подкожной опухоли DLBCL у huCD34+ мышей NSG (фиг. 34A) и изменение массы тела после обработки с помощью CD3 TSP1, CD3hi BSP1 и CD3med TSP1 в модели подкожной опухоли DLBCL у huCD34+ мышей NSG (фиг. 34B).

Фиг. 35A-35D: противоопухолевая активность (фиг. 35A и 35C) и ответ в виде изменения массы тела (фиг. 35B и фиг. 35D) после обработки антителом с помощью CD3hi TSP1 (фиг. 35A и 35B) и CD3med TSP1 (фиг. 35C и 35D) в модели подкожной опухоли OCI-LY-19 DLBCL у huCD34+ мышей NSG.

Фиг. 36A-36C: противоопухолевая активность CD3hi BSP1 (фиг. 36A), CD3hi TSP1 (фиг. 36B) и CD3med TSP1 (фиг. 36C) в адаптации модели подкожной опухоли Daudi-Luc с адоптивным переносом PBMC человека.

Фиг. 37A-37C: изменение массы тела после обработки антителом с помощью CD3hi BSP1 (фиг. 37A), CD3hi TSP1 (фиг. 37B) или CD3med TSP1 (фиг. 37C) в адаптации модели подкожной опухоли

Daudi-Luc с адоптивным переносом PBMC человека.

Фиг. 38A-38C: схемы триспецифических конструкций из примера 32. Фиг. 38A: TBM с полноразмерным фрагментом CD58 AB2-1; фиг. 38B: TBM с усеченным фрагментом CD58, содержащим IgV-подобный домен CD58; фиг. 38C: TBM с scFv, соответствующим антителу к CD2 Medi 507.

Фиг. 39A-39E: схемы триспецифических конструкций из примера 33. Фиг. 39A: TBM, содержащая домен IgV CD58 из примера 32; фиг. 39B: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу домен IgV CD58, scFv, связывающийся с CD3, и Fc-домен, и "правое" полуантитело содержит Fab, связывающийся с CD19, с N-концевой стороны от Fc-домена; фиг. 39C: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу домен IgV CD58, scFv, связывающийся с CD3, и Fc-домен, и "правое" полуантитело содержит Fab, связывающийся с CD19, с N-концевой стороны от Fc-домена; фиг. 39D: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу scFv, связывающийся с CD3, домен IgV CD58 и Fc-домен, и "правое" полуантитело содержит Fab, связывающийся с CD19, с N-концевой стороны от Fc-домена; фиг. 39E: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу scFv, связывающийся с CD3, Fc-домен и домен IgV CD58, и "правое" полуантитело содержит Fab, связывающийся с CD19, с N-концевой стороны от Fc-домена.

Фиг. 40A-40C: схемы триспецифических конструкций из примера 34. Фиг. 40A: TBM, содержащая домен IgV CD58 из примера 32; фиг. 40B: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу scFv, связывающийся с CD3, Fc-домен и scFv-домен для CD19, и "правое" полуантитело содержит домен IgV CD58 с N-концевой стороны от Fc-домена; фиг. 40C: TBM, где "левое" полуантитело содержит в ориентации от N- к C-концу scFv, связывающийся с CD3, Fc-домен и Fab-домен для CD19, и "правое" полуантитело содержит домен IgV CD58 с N-концевой стороны от Fc-домена.

Подробное описание

Определения.

Предполагается, что используемые в данном документе следующие термины имеют приведенные ниже значения.

Цепь ABM. Отдельные ABM могут существовать в виде одной (например, в случае с scFv) полипептидной цепи или образовываться посредством ассоциации более чем одной полипептидной цепи (например, в случае с Fab). Используемый в данном документе термин "цепь ABM" относится ко всему ABM или его части, которые существуют в виде одной полипептидной цепи. Использование термина "цепь ABM" предполагается только для удобства и описательных целей и не означает конкретную конфигурацию или способ получения.

ADCC. Используемый в данном документе термин "ADCC" или "антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность" означает клеточноопосредованную реакцию, где неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и затем вызывают лизис клетки-мишени. ADCC коррелирует со связыванием с FcγRIIIa; увеличение связывания с FcγRIIIa приводит к увеличению активности ADCC.

ADCP. Используемый в данном документе термин "ADCP" или антителозависимый клеточноопосредованный фагоцитоз означает клеточноопосредованную реакцию, где неспецифические фагоцитарные клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и затем вызывают фагоцитоз клетки-мишени.

Дополнительное средство. Для удобства средство, которое применяют в комбинации с антигенсвязывающей молекулой по настоящему изобретению, в данном документе называется "дополнительным" средством.

Антитело. Используемый в данном документе термин "антитело" относится к полипептиду (или к набору полипептидов) из семейства иммуноглобулинов, который способен к связыванию антигена нековалентно, обратимо и специфично. Например, встречающееся в природе "антитело" типа IgG представляет собой тетрамер, содержащий по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой посредством дисульфидных связей. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельного участка тяжелой цепи (сокращенно обозначенного в данном документе как VH) и константного участка тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов - CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельного участка легкой цепи (сокращенно обозначенного в данном документе как VL) и константного участка легкой цепи. Константный участок легкой цепи состоит из одного домена (сокращенно обозначенного в данном документе как CL). VH- и VL-участки могут быть дополнительно подразделены на участки гипервариабельности, называемые участками, определяющими комплементарность (CDR), которые чередуются с участками, являющимися более консервативными, называемыми каркасными участками (FR). Каждый VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от амино-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Вариабельные участки тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные участки антител способны опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, в том числе с различными клетками иммунной системы (например, эффекторными клетками) и первым компонентом (Clq) классического пути активации системы компле-

мента. Термин "антитело" включает без ограничения моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, камелизированные антитела, химерные антитела, биспецифические или полиспецифические антитела и антиидиотипические (анти-Id) антитела (в том числе, например, анти-Id антитела к антителам по настоящему изобретению). Антитела могут относиться к любому изотипу/классу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY) или подклассу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2).

Как легкая, так и тяжелая цепи подразделяются на участки структурной и функциональной гомологии. Термины "константный" и "вариабельный" используются в функциональном смысле. В связи с этим следует понимать, что вариабельные домены из частей как легкой (VL), так и тяжелой (VH) цепей определяют распознавание антигена и специфичность. Напротив, константные домены легкой цепи (CL) и тяжелой цепи (CH1, CH2 или CH3) придают важные биологические свойства, такие как секреция, трансплацентарный переход, связывание с Fc-рецепторами, связывание с комплементом и т.п. Принято, что нумерация доменов константных участков возрастает по мере их удаления от антигенсвязывающего центра или аминоконца антитела. В антителе дикого типа на N-конце находится вариабельный участок, и на C-конце находится константный участок; CH3- и CL-домены фактически содержат карбокси-конец тяжелой и легкой цепей соответственно.

Фрагмент антитела. Используемый в данном документе термин "фрагмент антитела" из антитела относится к одной или нескольким частям антитела. В некоторых вариантах осуществления эти части представляют собой часть контактного(контактных) домена(доменов) антитела. В некоторых других вариантах осуществления эта(эти) часть(части) представляет(представляют) собой антигенсвязывающие фрагменты, которые сохраняют способность к связыванию антигена нековалентно, обратимо и специфично и иногда называются в данном документе "антигенсвязывающим фрагментом", "его антигенсвязывающим фрагментом", "антигенсвязывающей частью" и т.п. Примеры связывающих фрагментов включают без ограничения одноцепочечные Fv (scFv), Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент, состоящий из VL-, VH-, CL- и CH1-доменов; F(ab)2-фрагмент, бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, соединенных дисульфидным мостиком в шарнирном участке; Fd-фрагмент, состоящий из VH- и CH1-доменов; Fv-фрагмент, состоящий из VL- и VH-доменов одного плеча антитела; dAb-фрагмент (Ward et al., 1989, Nature 341:544-546), который состоит из VH-домена; и выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR). Таким образом, термин "фрагмент антитела" охватывает как протеолитические фрагменты антител (например, Fab- и F(ab)2-фрагменты), так и сконструированные белки, содержащие одну или несколько частей антитела (например, scFv).

Фрагменты антител также могут быть включены в состав однодоменных антител, максиантител, миниантител, интрател, диател, триател, тетрател, v-NAR и бис-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23: 1126-1136). Фрагменты антител могут быть привиты на каркасные структуры на основе полипептидов, таких как фибронектин III типа (Fn3) (см. патент США № 6703199, в котором описаны монотела на основе полипептида фибронектина).

Фрагменты антител могут быть включены в состав одноцепочечных молекул, содержащих пару тандемных Fv-сегментов (например, VH-CH1-VH-CH1), которые вместе с комплементарными полипептидами легкой цепи (например, VL-VC-VL-VC) образуют пару антигенсвязывающих участков (Zapata et al., 1995, Protein Eng. 8:1057-1062 и патент США № 5641870).

Система нумерации антител. В настоящем описании ссылки на пронумерованные аминокислотные остатки в доменах антител приводятся на основе системы нумерации EU, если не указано иное (например, в табл. 1). Эта система была первоначально разработана Edelman et al., 1969, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 63:78-85 и описана подробно в Kabat et al., 1991, в Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, NIH, USA.

Антигенсвязывающий модуль. Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающий модуль" или "ABM" относится к части MBM, которая обладает способностью связываться с антигеном нековалентно, обратимо и специфично. В основе ABM может лежать иммуноглобулин или молекула, отличная от иммуноглобулина. Используемые в данном документе термины "ABM1" и "ABM для CD19" (и т.п.) относятся к ABM, который специфично связывается с CD19, термины "ABM2" и "ABM для TCR" (и т.п.) относятся к ABM, который специфично связывается с компонентом комплекса TCR, термин "ABM3" относится к ABM, который специфично связывается с CD2 или с TAA (в зависимости от контекста), термин "ABM для CD2" (и т.п.) относятся к ABM, который специфично связывается с CD2, и термин "ABM для TAA" (и т.п.) относится к ABM, который специфично связывается с TAA. Термины ABM1, ABM2 и ABM3 используются исключительно для удобства и не предполагаются как обозначающие какую-либо конкретную конфигурацию MBM. В некоторых вариантах осуществления ABM2 связывается с CD3 (и называется в данном документе "ABM для CD3" или т.п.). Соответственно, раскрытия, относящиеся к одному ABM2 и множеству ABM2, также применимы к ABM для CD3.

Антигенсвязывающий фрагмент. Термин "антигенсвязывающий фрагмент" антитела относится к части антитела, которая сохраняет способность связываться с антигеном нековалентно, обратимо и специфично.

Антигенсвязывающая молекула. Термин "антигенсвязывающая молекула" относится к молекуле,

содержащей один или несколько антигенсвязывающих доменов, например, к антителу. Антигенсвязывающая молекула может содержать одну или несколько полипептидных цепей, например, одну, две, три, четыре или больше полипептидных цепей. Полипептидные цепи в антигенсвязывающей молекуле могут быть ассоциированы друг с другом непосредственно или опосредованно (например, первая полипептидная цепь может быть ассоциирована со второй полипептидной цепью, которая, в свою очередь, может быть ассоциирована с третьей полипептидной цепью с образованием антигенсвязывающей молекулы, в которой первая и вторая полипептидные цепи непосредственно ассоциированы друг с другом, вторая и третья полипептидные цепи непосредственно ассоциированы друг с другом, а первая и третья полипептидные цепи опосредованно ассоциированы друг с другом посредством второй полипептидной цепи).

Ассоциированный. Термин "ассоциированный" применительно к антигенсвязывающей молекуле относится к функциональной взаимосвязи между двумя или более полипептидными цепями и/или двумя или более частями одной полипептидной цепи. В частности, термин "ассоциированный" означает, что два или более полипептида (или части одного полипептида) ассоциированы друг с другом, например, нековалентно посредством молекулярных взаимодействий и/или ковалентно посредством одного или нескольких дисульфидных мостиков или химических сшивок, таким образом, что они образуют функциональную антигенсвязывающую молекулу, например, ВВМ или ТВМ, в которой антигенсвязывающие домены могут связывать свои соответствующие мишени. Примеры ассоциаций, которые могут присутствовать в МВМ, включают (без ограничения) ассоциации между Fc-участками в Fc-домене (гомодимерном или гетеродимерном, который описан в разделе 7.4.1.5), ассоциации между VH- и VL-участками в Fab или Fv и ассоциации между CH1 и CL в Fab.

В-клетка. Используемый в данном документе термин "В-клетка" относится к клетке В-клеточной линии дифференцировки, которая принадлежит к типу белых кровяных телец и подтипу лимфоцитов. Примеры В-клеток включают плазмобласты, плазматические клетки, лимфоплазмоцитоидные клетки, В-клетки памяти, фолликулярные В-клетки, В-клетки маргинальной зоны, В-1-клетки, В-2-клетки и регуляторные В-клетки.

В-клеточное злокачественное новообразование. Как используется в данном документе, В-клеточное злокачественное новообразование относится к неконтролируемой пролиферации В-клеток. Примеры В-клеточного злокачественного новообразования включают неходжкинские лимфомы (NHL), формы лимфомы Ходжкина, лейкоз и миелому. Например, В-клеточное злокачественное новообразование может представлять собой без ограничения множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), фолликулярную лимфому, мантийноклеточную лимфому (MCL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), формы лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому, медиастинальную лимфому "серой зоны" (MGZL), В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, внеузловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT, узловую В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны и первичную эффузионную лимфому, а также новообразования из плазмоцитоидных дендритных клеток.

Связывающие последовательности. Что касается табл. 1, 12, 13, 14, 16 или 17 (включая их подразделы), термин "связывающие последовательности" означает АВМ, имеющий полный набор CDR, пару VH-VL или scFv, представленные в этой таблице.

Биспецифическая связывающая молекула. Термин "биспецифическая связывающая молекула" или "ВВМ" относится к молекуле, которая специфично связывается с двумя антигенами и содержит два или более АВМ. ВВМ по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, специфичный в отношении CD19, и по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, специфичный в отношении другого антигена, например, компонента комплекса TCR. Иллюстративные ВВМ проиллюстрированы на фиг. 1В-1АН. ВВМ могут содержать одну, две, три, четыре или еще больше полипептидных цепей.

Бивалентный. Используемый в данном документе термин "бивалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле относится к антигенсвязывающей молекуле, которая имеет два антигенсвязывающих домена. Домены могут быть одинаковыми или разными. Соответственно, бивалентная антигенсвязывающая молекула может быть моноспецифической или биспецифической. Бивалентные ВВМ могут содержать АВМ, который специфично связывается с CD19, и другой АВМ, который связывается с другим антигеном, например, компонентом комплекса TCR.

Рак. Термин "рак" относится к заболеванию, которое характеризуется неконтролируемым (и часто быстрым) ростом аберрантных клеток. Раковые клетки могут распространяться локально или через кровоток и лимфатическую систему в другие части организма. Примеры различных форм рака описаны в данном документе и включают без ограничения лейкоз, множественную миелому, бессимптомную миелому, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, например, любые CD19-положительные формы рака любого из вышеуказанных видов. Термин "раковая В-клетка" относится к В-клетке, которая подвергается или подверглась неконтролируемой пролиферации.

CD3. Термин "CD3" или "кластер дифференцировки 3" относится к корецептору Т-клеточного рецептора, представляющему собой кластер дифференцировки 3. CD3 содействует активации как цитотоксических Т-клеток (например, CD8+ необученных Т-клеток), так и Т-хелперных клеток (например, CD4+ необученных Т-клеток) и состоит из четырех отдельных цепей: одной цепи CD3γ (например, под номерами доступа в Genbank NM_000073 и MP_000064 (человек)), одной цепи CD3δ (например, под номерами доступа в Genbank NM_000732, NM_001040651, NP_00732 и NP_001035741 (человек)) и двух цепей CD3ε (например, под номерами доступа в Genbank NM_000733 и NP_00724 (человек)). Цепи CD3 представляют собой белки клеточной поверхности с высокой степенью родства из суперсемейства иммуноглобулинов, содержащие единственный внеклеточный иммуноглобулиновый домен. Молекула CD3 ассоциирует с Т-клеточным рецептором (TCR) и ζ-цепью с образованием Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR), функция которого заключается в генерации сигналов активации в Т-лимфоцитах. Если специально не указано иное, упоминание CD3 в настоящей заявке может относиться к корецептору CD3, корецепторному комплексу CD3 или любой полипептидной цепи корецепторного комплекса CD3.

CD19. Термин "CD19" или "кластер дифференцировки 19" относится к белку кластеру дифференцировки 19, который представляет собой антигенную детерминанту, выявляемую на лейкозных клетках-предшественниках. Аминокислотные последовательности и последовательности нуклеиновых кислот человека и мыши можно найти в общедоступной базе данных, такой как GenBank, UniProt и Swiss-Prot. Например, аминокислотную последовательность CD19 человека можно найти в UniProt/Swiss-Prot под № доступа P15391, а нуклеотидную последовательность, кодирующую CD19 человека, можно найти под № доступа NM_001178098. CD19 экспрессируется на большинстве раковых опухолей из клеток В-клеточной линии дифференцировки, в том числе, например, при остром лимфобластном лейкозе, хроническом лимфоцитарном лейкозе и неходжкинской лимфоме. Другие клетки, экспрессирующие CD19, представлены ниже при определении "заболевания, ассоциированного с экспрессией CD19". Он также представляет собой ранний маркер предшественников В-клеток. См., например, Nicholson et al., 1997, Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165.

Химерное антитело. Термин "химерное антитело" (или его антигенсвязывающий фрагмент) представляет собой молекулу антитела (или ее антигенсвязывающий фрагмент), в которой (a) константный участок или его часть изменены, заменены или обменены таким образом, что антигенсвязывающий центр (вариабельный участок) связан с константным участком, соответствующим другим или измененным классу, эффекторной функции и/или виду, или с совершенно другой молекулой, которая придает новые свойства химерному антителу, например, ферментом, токсином, гормоном, фактором роста, лекарственным средством и т.д.; или (b) вариабельный участок или его часть изменены, заменены или обменены на вариабельный участок, обладающий другой или измененной специфичностью к антигену. Например, мышиное антитело можно модифицировать посредством замены его константного участка на константный участок из человеческого иммуноглобулина. Вследствие замены на человеческий константный участок химерное антитело может сохранять свою специфичность в распознавании антигена и при этом обладать сниженной антигенностью у человека по сравнению с исходным мышиным антителом.

В комбинации. Как используется в данном документе, вводимый "в комбинации" означает, что два (или более) различных средства для лечения доставляются субъекту в течение периода, когда субъект страдает нарушением, например, два или более средства для лечения доставляются после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам.

Участок, определяющий комплементарность. Используемые в данном документе термины "участок, определяющий комплементарность" или "CDR" относятся к последовательностям аминокислот в пределах вариабельных участков антитела, которые придают специфичность к антигену и аффинность связывания. Например, как правило, имеются три CDR в каждом вариабельном участке тяжелой цепи (например, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3) и три CDR в каждом вариабельном участке легкой цепи (CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3). Точные границы аминокислотной последовательности данного CDR можно определять с применением любой из множества широко известных схем, включая схемы, описанные Kabat et al., 1991, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (схема нумерации по "Kabat"), Al-Lazikani et al., 1997, JMB 273:927-948 (схема нумерации по "Chothia"), и нумерацию ImMunoGenTics (IMGT) (Lefranc, 1999, The Immunologist 7:132-136; Lefranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27:55-77 (схема нумерации "IMGT"). Например, в случае с классическими форматами, согласно Kabat аминокислотные остатки CDR в вариабельном домене тяжелой цепи (VH) пронумерованы 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3); и аминокислотные остатки CDR в вариабельном домене легкой цепи (VL) пронумерованы 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3). Согласно Chothia аминокислоты CDR в VH пронумерованы 26-32 (CDR-H1), 52-56 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3); и аминокислотные остатки в VL пронумерованы 26-32 (CDR-L1), 50-52 (CDR-L2) и 91-96 (CDR-L3). При объединении определений CDR как по Kabat, так и по Chothia CDR состоят из аминокислотных остатков 26-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3) в VH человека и аминокислотных остатков 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3) в VL человека. Согласно

IMGT аминокислотные остатки CDR в VH пронумерованы примерно 26-35 (CDR-H1), 51-57 (CDR-H2) и 93-102 (CDR-H3), и аминокислотные остатки CDR в VL пронумерованы примерно 27-32 (CDR-L1), 50-52 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3) (нумерация в соответствии с "Kabat"). Согласно IMGT CDR-участки антитела можно определять с применением программы IMGT/DomainGapAlign.

Одновременно. Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, профилактических или терапевтических средств) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую антигенсвязывающую молекулу по настоящему изобретению, вводят субъекту последовательно и в течение временного интервала таким образом, чтобы молекулы могли действовать вместе с дополнительным(дополнительными) средством(средствами) терапии с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом.

Консервативные модификации последовательностей. Термин "консервативные модификации последовательностей" относится к аминокислотным модификациям, которые не оказывают значительного влияния на характеристики связывания CD19-связывающей молекулы или ее компонента (например, CD19-связывающего домена или Fc-участка) или не изменяют их. Такие консервативные модификации включают аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации можно вводить в связывающие молекулы с помощью стандартных методик, таких как сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замены представляют собой замены, при которых аминокислотный остаток заменяют на аминокислотный остаток, имеющий сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, имеющих сходные боковые цепи, были определены в уровне техники. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или несколько аминокислотных остатков в связывающей молекуле можно заменить другими аминокислотными остатками из того же семейства боковой цепи, и измененную связывающую молекулу можно тестировать в отношении, например, связывания с молекулами-мишенями и/или эффективной гетеродимеризации и/или эффекторной функции.

Диатело. Используемый в данном документе термин "диатело" относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими центрами, как правило, образованным посредством спаривания цепей scFv. Каждый scFv содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH), соединенный с вариабельным доменом легкой цепи (VL) в той же полипептидной цепи (VH-VL, где VH расположен либо с N-концевой, либо с C-концевой стороны от VL). В отличие от типичного scFv, в котором VH и VL разделены линкером, который обеспечивает для VH и VL в одной и той же полипептидной цепи возможность спаривания и образования антигенсвязывающего домена, диатела, как правило, содержат линкер, который является слишком коротким для обеспечения возможности спаривания между VH- и VL-доменами в одной и той же цепи, что вынуждает VH- и VL-домены спариваться с комплементарными доменами другой цепи и образовывать два антигенсвязывающих центра. Диатела описаны более подробно, например, в EP 404097; WO 93/11161 и Hollinger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448.

dsFv. Термин "dsFv" относится к Fv-фрагментам, стабилизированным посредством дисульфидных связей. VH и VL в dsFv соединены междоменной дисульфидной связью. Для получения таких молекул по одной аминокислоте в каждом из каркасных участков VH и VL подвергают мутации по типу замены на цистеин, который в свою очередь образует стабильную межцепочечную дисульфидную связь. Как правило, положение 44 в VH и положение 100 в VL подвергают мутации по типу замены на остатки цистеина. См. Brinkmann, 2010, Antibody Engineering 181-189, DOI:10.1007/978-3-642-01147-4_14. Термин dsFv охватывает как то, что известно как dsFv (молекула, в которой VH и VL соединены межцепочечной дисульфидной связью, но не линкерным пептидом), так и то, что известно как scdsFv (молекула, в которой VH и VL соединены линкером, а также межцепочечной дисульфидной связью).

Эффекторная функция. Термин "эффекторная функция" относится к активности молекулы антитела, которая опосредована связыванием посредством домена антитела, отличного от антигенсвязывающего домена, и обычно опосредована связыванием эффекторных молекул. Эффекторная функция включает комплемент-опосредованную эффекторную функцию, которая опосредована, например, связыванием компонента C1 системы комплемента с антителом. Активация комплемента важна для опсонизации и лизиса клеточных патогенов. Активация комплемента также стимулирует воспалительный ответ и может также участвовать в аутоиммунной гиперчувствительности. Эффекторная функция также включает эффекторную функцию, опосредованную Fc-рецептором (FcR), которая может запускаться при связывании константного домена антитела с Fc-рецептором (FcR). При связывании антитела с Fc-рецепторами на клеточных поверхностях запускается ряд важных и разнообразных биологических реакций, в том числе поглощение и разрушение частиц, покрытых антителами, выведение иммунных комплексов, лизис клеток-мишеней, покрытых антителами, клетками-киллерами (называемый антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, перенос через

плаценту и контроль продуцирования иммуноглобулинов. Эффекторная функция антитела может быть изменена посредством изменения, например, усиления или снижения, аффинности антитела к эффекторной молекуле, такой как Fc-рецептор или компонент системы комплемента. Аффинность связывания обычно будет варьироваться посредством модификации сайта связывания эффекторной молекулы, и в данном случае целесообразно определить местоположение сайта, представляющего интерес, и модифицировать по меньшей мере часть данного сайта подходящим образом. Также предусматривается, что для изменения в сайте связывания эффекторной молекулы на антителе не является необходимым значительное изменение общей аффинности связывания, но можно изменять геометрию взаимодействия, делая эффекторный механизм неэффективным, как при непродуктивном связывании. Дополнительно предусматривается, что эффекторную функцию также можно изменять посредством модификации сайта, не участвующего непосредственно в связывании эффекторной молекулы, но иным образом участвующего в выполнении эффекторной функции.

Эпитоп. Эпитоп или антигенная детерминанта представляет собой часть антигена, распознаваемую антителом или другим антигенсвязывающим фрагментом, описанным в данном документе. Эпитоп может быть линейным или конформационным.

Fab. Используемый в данном документе термин "Fab" или "Fab-участок" означает участок полипептида, который содержит VH-, CH1-, VL- и CL-домены иммуноглобулина. Эти термины могут относиться к данному участку в отдельности или к данному участку в качестве составной части антигенсвязывающей молекулы по настоящему изобретению.

Fab-домены образуются посредством ассоциации CH1-домена, присоединенного к VH-домену, с CL-доменом, присоединенным к VL-домену. VH-домен спаривается с VL-доменом с образованием Fv-участка, и CH1-домен спаривается с CL-доменом для дополнительной стабилизации связывающего модуля. Дисульфидная связь между двумя константными доменами может дополнительно стабилизировать Fab-домен.

Fab-участки можно получать посредством протеолитического расщепления молекул иммуноглобулинов (например, с применением ферментов, таких как папаин) или посредством рекомбинантной экспрессии. В нативных молекулах иммуноглобулинов Fab образуются посредством ассоциации двух разных полипептидных цепей (например, VH-CH1 в одной цепи ассоциирует с VL-CL в другой цепи). Как правило, Fab-участки экспрессируются рекомбинантно, как правило в двух полипептидных цепях, хотя в данном документе также рассматриваются одноцепочечные Fab.

Fc-домен. Термин "Fc-домен" относится к паре ассоциированных Fc-участков. Два Fc-участка димеризуются с образованием Fc-домена. Два Fc-участка в Fc-домене могут быть одинаковыми (такой Fc-домен упоминается в данном документе как "гомодимер Fc") или могут отличаться друг от друга (такой Fc-домен упоминается в данном документе как "гетеродимер Fc").

Fc-участок. Используемый в данном документе термин "Fc-участок" или "Fc-цепь" означает полипептид, содержащий CH2-CH3-домены молекулы IgG, в некоторых случаях включая шарнирный участок. В системе нумерации EU в случае с IgG1 человека CH2-CH3-домен состоит из аминокислот 231-447, а шарнирный участок состоит из аминокислот 216-230. Таким образом, определение "Fc-участок" включает как аминокислоты 231-447 (CH2-CH3), так и аминокислоты 216-447 (шарнирный участок-CH2-CH3), или их фрагменты. "Fc-фрагмент" в данном контексте может содержать меньше аминокислот с одного или обоих из N- и C-концов, но все еще сохраняет способность к образованию димера с другим Fc-участком, что можно определить с использованием стандартных способов, как правило, на основании размера (например, хроматографии в неденатурирующих условиях, эксклюзионной хроматографии). Fc-участки IgG человека особенно применимы в настоящем изобретении и могут представлять собой Fc-участок из IgG1, IgG2 или IgG4 человека.

Fv. Термин "Fv" относится к минимальному фрагменту антитела, получаемому из иммуноглобулина, который содержит полный сайт распознавания и связывания мишени. Этот участок состоит из димера одного вариабельного домена тяжелой цепи и одного вариабельного домена легкой цепи в тесной нековалентной ассоциации (димера VH-VL). Именно в этой конфигурации три CDR каждого вариабельного домена взаимодействуют для определения сайта связывания мишени на поверхности димера VH-VL. Зачастую шесть CDR придают антителу специфичность связывания мишени. Однако, в некоторых случаях даже один вариабельный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных в отношении мишени) может обладать способностью распознавать и связывать мишень. Ссылка на димер VH-VL в данном документе не предполагается как обозначающая какую-либо конкретную конфигурацию. В качестве примера и без ограничения, VH и VL способны объединяться друг с другом в любой конфигурации, описанной в данном документе, с образованием полуантитела, или каждый из них может присутствовать в отдельном полуантителе, и они способны объединяться друг с другом с образованием антигенсвязывающего домена при ассоциации отдельных полуантител, например, с образованием TBM по настоящему изобретению. В случае присутствия в одной полипептидной цепи (например, scFv) VH может быть расположен с N-концевой или C-концевой стороны от VL.

Полуантитело. Термин "полуантитело" относится к молекуле, которая содержит по меньшей мере один ABM или цепь ABM и может ассоциировать с другой молекулой, содержащей ABM или цепь ABM,

посредством, например, дисульфидного мостика или молекулярных взаимодействий (например, взаимодействий типа "выступ во впадину" между гетеродимерами Fc). Полуантитело может состоять из одной полипептидной цепи или более чем одной полипептидной цепи (например, двух полипептидных цепей Fab). В одном варианте осуществления полуантитело содержит Fc-участок.

Примером полуантитела является молекула, содержащая тяжелую и легкую цепь антитела (например, антитела IgG). Другим примером полуантитела является молекула, содержащая первый полипептид, содержащий VL-домен и CL-домен, и второй полипептид, содержащий VH-домен, CH1-домен, шарнирный домен, CH2-домен и CH3-домен, где VL- и VH-домены образуют АВМ. Еще одним примером полуантитела является полипептид, содержащий scFv-домен, CH2-домен и CH3-домен.

Полуантитело может содержать более одного АВМ, например, полуантитело, содержащее (в направлении от N-конца к С-концу) scFv-домен, CH2-домен, CH3-домен и другой scFv-домен.

Полуантитела могут также содержать цепь АВМ, которая при ассоциации с другой цепью АВМ в другом полуантителе образует полный АВМ.

Таким образом, МВМ может содержать одно, чаще два или даже более двух полуантител, и полуантитело может содержать один или несколько АВМ или цепей АВМ.

В некоторых МВМ первое полуантитело будет ассоциировать, например, гетеродимеризоваться, со вторым полуантителом. В других МВМ первое полуантитело будет ковалентно связано со вторым полуантителом, например, посредством дисульфидных мостиков или химического сшивания. В еще нескольких других МВМ первое полуантитело будет ассоциировать со вторым полуантителом посредством как ковалентных присоединений, так и нековалентных взаимодействий, например, дисульфидных мостиков и взаимодействий типа "выступ во впадину".

Термин "полуантитело" предполагается только для описательных целей и не означает конкретную конфигурацию или способ получения. Описания полуантитела как "первого" полуантитела, "второго" полуантитела, "левого" полуантитела, "правого" полуантитела или т.п. приведены исключительно для удобства и описательных целей.

Гексавалентный. Используемый в данном документе термин "гексавалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле (например, ТВМ) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая имеет шесть антигенсвязывающих доменов. Гексавалентные ТВМ по настоящему изобретению, как правило, имеют три пары антигенсвязывающих доменов, каждый из которых связывается с одним и тем же антигеном, хотя различные конфигурации (например, три антигенсвязывающих домена, которые связываются с CD19, два антигенсвязывающих домена, которые связываются с компонентом комплекса TCR, и один антигенсвязывающий домен, который связывается с CD2 или TAA, или три антигенсвязывающих домена, которые связываются с CD19, два антигенсвязывающих домена, которые связываются с CD2 или TAA, и один антигенсвязывающий домен, который связывается с компонентом комплекса TCR) находятся в пределах объема настоящего изобретения. Примеры гексавалентных ТВМ схематически показаны на фиг. 1U-1V.

Впадина. Применительно к взаимодействию типа "выступ во впадину" "впадина" относится к по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты, которая углублена относительно области контакта первой Fc-цепи и, следовательно, может располагаться в компенсирующем "выступе" в соседней области контакта второй Fc-цепи, чтобы стабилизировать гетеродимер Fc и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеродимера Fc вместо образования гомодимера Fc.

Клетка-хозяин или рекомбинантная клетка-хозяин. Термины "клетка-хозяин" или "рекомбинантная клетка-хозяин" относятся к клетке, которая была генетически сконструирована, например, посредством введения гетерологичной нуклеиновой кислоты. Следует понимать, что такие термины предполагаются как обозначающие не только конкретную рассматриваемую клетку, но и потомство такой клетки. Поскольку определенные модификации могут происходить в последующих поколениях либо из-за мутации, либо из-за влияний окружающей среды, такое потомство может в действительности не являться идентичным родительской клетке, но, тем не менее, оно все же включено в объем термина "клетка-хозяин", используемого в данном документе. Клетка-хозяин может нести гетерологичную нуклеиновую кислоту транзиентно, например, во внехромосомном гетерологичном векторе экспрессии, или стабильно, например, посредством интеграции гетерологичной нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина. Для целей экспрессии антигенсвязывающей молекулы клетка-хозяин может относиться к линии клеток, происходящей от млекопитающих или обладающей характеристиками, сходными с характеристиками клеток млекопитающих, такой как клетки почки обезьяны (COS, например, COS-1, COS-7), HEK293, клетки почки новорожденного хомячка (BHK, например, BHK21), клетки яичника китайского хомячка (CHO), NSO, PerC6, BSC-1, клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека (например, Hep G2), SP2/0, HeLa, клетки почки быка Мадин-Дарби (MDBK), клетки миеломы и лимфомы или их производные и/или сконструированные варианты. Сконструированные варианты включают, например, производные с модифицированным профилем гликанов и/или производные, модифицированные по сайтам сайт-специфической интеграции.

Человеческое антитело. Используемый в данном документе термин "человеческое антитело" включает антитела, имеющие вариабельные участки, в которых как каркасные, так и CDR-участки получены

из последовательностей, происходящих от человека. Кроме того, если антитело содержит константный участок, то константный участок также получен из таких человеческих последовательностей, например, человеческих последовательностей зародышевого типа, или мутантных вариантов человеческих последовательностей зародышевого типа, или антитела, содержащего консенсусные последовательности каркасных участков, полученные посредством анализа человеческих последовательностей каркасных участков, например, как описано в Knappik et al., 2000, J Mol Biol 296, 57-86. Структуры и местоположения вариабельных доменов иммуноглобулинов, например, CDR, можно определять с применением широко известных схем нумерации, например, схемы нумерации по Kabat, схемы нумерации по Chothia или комбинации схем по Kabat и по Chothia (см., например, Lazikani et al., 1997, J. Mol. Bio. 273:927-948; Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883).

Человеческие антитела могут содержать аминокислотные остатки, которые не кодируются человеческими последовательностями (например, мутации, введенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза in vitro или посредством соматической мутации in vivo, или консервативную замену, которая способствует стабильности или изготовлению). Однако используемый в данном документе термин "человеческое антитело" не предполагает включение антител, в которых последовательности CDR, полученные из антитела зародышевого типа другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на человеческие последовательности каркасных участков.

Гуманизированный. Термин "гуманизированные" формы антител, отличных от человеческих (например, мышиных), относится к химерным антителам, которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, отличного от человеческого. В большинстве случаев гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины (реципиентное антитело), в которых остатки из гипервариабельного участка, полученного от реципиента, заменены остатками из гипервариабельного участка, полученного из вида, отличного от человека (донорного антитела), такого как мышь, крыса, кролик или примат, отличный от человека, обладающего необходимой специфичностью, аффинностью и способностью. В некоторых случаях остатки каркасного участка (FR) человеческого иммуноглобулина заменены соответствующими остатками, отличными от человеческих. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не обнаруживаются в реципиентном антителе или в донорном антителе. Эти модификации осуществляют для дополнительного улучшения характеристик антитела. Как правило, гуманизированное антитело будет содержать по существу все из по меньшей мере одного, и, как правило, двух, вариабельных доменов, в которых все или по существу все гипервариабельные петли соответствуют гипервариабельным петлям иммуноглобулина, отличного от человеческого, и все или по существу все FR представляют собой FR из последовательности lo человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело будет также необязательно содержать по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, человеческого иммуноглобулина. Подробнее см. Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-329 и Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596. См. также следующие обзорные статьи и литературные источники, цитируемые в них: Vaswani and Hamilton, 1998, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115; Harris, 1995, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038; Hurle and Gross, 1994, Curr. Op. Biotech. 5:428-433.

Выступ. Применительно к взаимодействию типа "выступ во впадину" "выступ" относится к по меньшей мере одной боковой цепи аминокислоты, которая выступает над областью контакта первой Fc-цепи и, следовательно, может располагаться в компенсирующей "впадине" в области контакта второй Fc-цепи, чтобы стабилизировать гетеродимер Fc и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеродимера Fc вместо образования гомодимера Fc.

Выступы и впадины (или "выступы во впадины"). Один механизм гетеродимеризации Fc обычно упоминается в уровне техники как "выступы и впадины" или "выступы во впадины". Эти термины относятся к аминокислотным мутациям, которые создают стерические влияния, способствующие образованию гетеродимеров Fc вместо гомодимеров Fc, как описано, например, в Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9(7):617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270:26; и патенте США № 8216805. Мутации типа "выступ во впадину" можно комбинировать с другими стратегиями для улучшения гетеродимеризации, например, как описано в разделе 7.4.1.6.

Моноклональное антитело. Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" относится к полипептидам, в том числе антителам, фрагментам антител, молекулам (включая MBM) и т.д., которые получены из одного и того же генетического источника.

Моновалентный. Используемый в данном документе термин "моновалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле относится к антигенсвязывающей молекуле, которая содержит один антигенсвязывающий домен.

Полиспецифические связывающие молекулы. Термин "полиспецифические связывающие молекулы" или "MBM" относится к молекулам, которые специфично связываются с по меньшей мере двумя антигенами и содержат два или более антигенсвязывающих домена. Каждый из антигенсвязывающих доменов может независимо представлять собой фрагмент антитела (например, scFv, Fab, нанотело), ли-

ганд или связывающее средство, полученное не из антитела (например, фибронектин, финомер, дарпин).

Мутация или модификация. Применительно к первичной аминокислотной последовательности полипептида термины "модификация" и "мутация" относятся к аминокислотной замене, вставке и/или делеции в полипептидной последовательности относительно эталонного полипептида. Кроме того, термин "модификация" дополнительно охватывает изменение аминокислотного остатка, например, посредством химической конъюгации (например, с лекарственным средством или полиэтиленгликолевым фрагментом) или посттрансляционной модификации (например, гликозилирования).

Нуклеиновая кислота. Термин "нуклеиновая кислота" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "полинуклеотид" и относится к дезоксирибонуклеотидам или рибонуклеотидам и их полимерам в однонитевой либо двухнитевой форме. Термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги нуклеотидов или модифицированные остатки или связи в остове, которые являются синтетическими, встречающимися в природе и не встречающимися в природе, которые обладают свойствами связывания, сходными со свойствами эталонной нуклеиновой кислоты, и которые метаболизируются подобно эталонным нуклеотидам. Примеры таких аналогов включают без ограничения фосфотиоаты, фосфорамидаты, метилфосфонаты, хиральные метилфосфонаты, 2-О-метилрибонуклеотиды и пептидные нуклеиновые кислоты (PNA).

Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также в неявной форме охватывает ее варианты с консервативными модификациями (например, с заменами вырожденными кодонами) и комплементарные последовательности, а также последовательность, указанную явным образом. В частности, как подробно описано ниже, замены вырожденными кодонами можно осуществлять путем получения последовательностей, в которых третье положение одного или нескольких выбранных (или всех) кодонов заменено на любой из канонических нуклеозидов и/или остатков дезоксиинозина (Batzer et al., 1991, Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 и Rossolini et al., 1994, Mol. Cell. Probes 8:91-98).

Функционально связанный. Термин "функционально связанный" относится к функциональной связи между двумя или более пептидными или полипептидными доменами или сегментами нуклеиновой кислоты (например, ДНК). Применительно к слитому белку или другому полипептиду термин "функционально связанный" означает, что два или более аминокислотных сегмента связаны таким образом, что образуют функциональный полипептид. Например, применительно к антигенсвязывающей молекуле отдельные АВМ (или цепи АВМ) могут быть функционально связаны посредством последовательностей пептидных линкеров. Применительно к нуклеиновой кислоте, кодирующей слитый белок, такой как полипептидная цепь антигенсвязывающей молекулы, "функционально связанный" означает, что две нуклеиновые кислоты соединены таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя нуклеиновыми кислотами, остаются в одной рамке считывания. Применительно к регуляции транскрипции термин относится к функциональной связи последовательности, регулирующей транскрипцию, с транскрибируемой последовательностью. Например, промоторная или энхансерная последовательность функционально связана с кодирующей последовательностью, если она стимулирует или модулирует транскрипцию кодирующей последовательности в подходящей клетке-хозяине или другой системе экспрессии.

Пентавалентный. Используемый в данном документе термин "пентавалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле (например, ТВМ) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая имеет пять антигенсвязывающих доменов. Пентавалентные ТВМ по настоящему изобретению обычно имеют либо (a) две пары антигенсвязывающих доменов, каждый из которых связывается с одним и тем же антигеном, и один антигенсвязывающий домен, который связывается с третьим антигеном, либо (b) три антигенсвязывающих домена, которые связываются с одним и тем же антигеном, и два антигенсвязывающих домена, каждый из которых связывается с отдельным антигеном. Пример пентавалентной ТВМ схематически показан на фиг. 1Т.

Полипептид и белок. Термины "полипептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков. Данные термины охватывают полимеры из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также полимеры из встречающихся в природе аминокислот и полимер из не встречающихся в природе аминокислот. Кроме того, данные термины охватывают полимеры из аминокислот, которые дериватизированы, например, посредством синтетической дериватизации одной или нескольких боковых цепей или концов, подвергнуты гликозилированию, пегилированию, циклической перестановке, циклизации, связыванию с другими молекулами посредством линкеров, слиянию с белками или доменами белков и добавлению пептидных меток или маркеров.

Распознавать. Используемый в данном документе термин "распознавать" относится к АВМ, который находит свой эпитоп и взаимодействует (например, связывается) с ним.

Идентичность последовательностей. Идентичность последовательностей между двумя сходными последовательностями (например, вариабельных доменов антитела) можно измерить с помощью таких алгоритмов, как алгоритм в Smith, TF. & Waterman, M.S. (1981) "Comparison Of Biosequences," Adv. Appl.

Math. 2:482 [алгоритм поиска локальной гомологии]; Needleman, S.B. & Wunsch, CD. (1970) "A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins," J. Mol. Biol.48:443 [алгоритм выравнивания участков гомологии], Pearson, W.R. & Lipman, D.J. (1988) "Improved Tools For Biological Sequence Comparison," Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 85:2444 [способ поиска сходства]; или Altschul, S.F. et al, 1990, "Basic Local Alignment Search Tool," J. Mol. Biol. 215:403-10, алгоритм "BLAST", см. blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi. При использовании любого из вышеупомянутых алгоритмов используются параметры по умолчанию (для длины окна, штрафа за гэп и т.д.). В одном варианте осуществления идентичность последовательностей определяется с использованием алгоритма BLAST с использованием параметров по умолчанию.

Идентичность необязательно определяется по участку, длина которого составляет по меньшей мере приблизительно 50 нуклеотидов (или, в случае с пептидом или полипептидом, по меньшей мере приблизительно 10 аминокислот), или в некоторых случаях по участку, длина которого составляет от 100 до 500 или 1000 или больше нуклеотидов (или 20, 50, 200 или больше аминокислот). В некоторых вариантах осуществления идентичность определяется по определенному домену, например, VH или VL антитела. Если не указано иное, идентичность последовательностей между двумя последовательностями определяется по всей длине более короткой из двух последовательностей.

Одноцепочечный Fab или scFab. Термины "одноцепочечный Fab" и "scFab" означают полипептид, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи антитела (VH), константный домен 1 антитела (CH1), вариабельный домен легкой цепи антитела (VL), константный домен легкой цепи антитела (CL) и линкер, так что VH и VL ассоциированы друг с другом, и CH1 и CL ассоциированы друг с другом. В некоторых вариантах осуществления домены антитела и линкер расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL, b) VL-CL-линкер-VH-CH1, c) VH-CL-линкер-VL-CH1 или d) VL-CH1-линкер-VH-CL. Линкер может представлять собой полипептид из по меньшей мере 30 аминокислот, например, от 32 до 50 аминокислот. Одноцепочечные Fab стабилизированы посредством природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом.

Одноцепочечный Fv или scFv. Используемый в данном документе термин "одноцепочечный Fv" или "scFv" относится к фрагментам антител, которые содержат VH- и VL-домены антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Полипептид Fv может дополнительно содержать полипептидный линкер между VH- и VL-доменами, который позволяет scFv образовывать необходимую структуру для связывания антигена. Для обзора scFv см. Plückthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., 1994, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315.

Специфично (или селективно) связывается. Термин "специфично (или селективно) связывается" с антигеном или эпитопом относится к реакции связывания, которая определяет наличие когнатного антигена или эпитопа в гетерогенной совокупности белков и других биологических материалов. Реакция связывания может быть опосредована, хотя это и не является необходимым, антителом или фрагментом антитела, но может также быть опосредована, например, любым типом ABM, описанным в разделе 7.3, таким как лиганд, дарпин и т.д. ABM, как правило, также характеризуется константой скорости диссоциации (KD) (koff/kon), составляющей менее 5×10^{-2} M, менее 10^{-2} M, менее 5×10^{-3} M, менее 10^{-3} M, менее 5×10^{-4} M, менее 10^{-4} M, менее 5×10^{-5} M, менее 10^{-5} M, менее 5×10^{-6} M, менее 10^{-6} M, менее 5×10^{-7} M, менее 10^{-7} M, менее 5×10^{-8} M, менее 10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M или менее 10^{-9} M, и связывается с антигеном-мишенью с аффинностью, которая по меньшей мере в два раза больше его аффинности связывания с неспецифичным антигеном (например, HSA). Аффинность связывания можно измерить с помощью анализа Biacore, SPR или BLI. Термин "специфично связывает" не исключает межвидовую перекрестную реактивность. Например, антигенсвязывающий модуль (например, антигенсвязывающий фрагмент антитела), который "специфично связывается" с антигеном из одного вида, также способен "специфично связываться" с этим антигеном из одного или нескольких других видов. Таким образом, такая межвидовая перекрестная реактивность сама по себе не изменяет классификацию антигенсвязывающего модуля как "специфичного" связывающего средства. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий модуль, который специфично связывается с антигеном человека, обладает межвидовой перекрестной реактивностью с одним или несколькими видами млекопитающих, отличных от человека, например, видами приматов (в том числе без ограничения одним или несколькими из Macaca fascicularis, Macaca mulatta и Macaca nemestrina) или видами грызунов, например, Mus musculus. В других вариантах осуществления антигенсвязывающий модуль не обладает межвидовой перекрестной реактивностью.

Субъект. Термин "субъект" включает человека и животных, отличных от человека. Животные, отличные от человека, включают всех позвоночных, например, млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих, такие как приматы, отличные от человека, овца, собака, корова, куры, амфибии и рептилии. За исключением случаев, когда это отмечено, термины "пациент" или "субъект" используются в данном документе взаимозаменяемо.

Тандем VH-доменов. Используемый в данном документе термин "тандем VH-доменов (или VH)" относится к цепочке VH-доменов, состоящей из множества идентичных VH-доменов антитела. У каждого из VH-доменов, за исключением последнего на конце тандема, C-конец соединен с N-концом другого

VH-домена с помощью или без помощи линкера. Тандем содержит по меньшей мере 2 VH-домена, и в определенных вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 VH-доменов. Тандем VH можно получать посредством соединения нуклеиновых кислот, кодирующих каждый VH-домен, в необходимом порядке с применением рекомбинантных способов с помощью или без помощи линкера (например, описанных в разделе 7.4.3), что позволяет получать их в виде одной полипептидной цепи. N-конец первого VH-домена в тандеме определяется как N-конец тандема, тогда как C-конец последнего VH-домена в тандеме определяется как C-конец тандема.

Тандем VL-доменов. Используемый в данном документе термин "тандем VL-доменов (или VL)" относится к цепочке VL-доменов, состоящей из множества идентичных VL-доменов антитела. У каждого из VL-доменов, за исключением последнего на конце тандема, C-конец соединен с N-концом другого VL с помощью или без помощи линкера. Тандем содержит по меньшей мере 2 VL-домена, и в определенных вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 VL-доменов. Тандем VL можно получать посредством соединения нуклеиновых кислот, кодирующих каждый VL-домен, в необходимом порядке с применением рекомбинантных способов с помощью или без помощи линкера (например, описанных в разделе 7.4.3), что позволяет получать их в виде одной полипептидной цепи. N-конец первого VL-домена в тандеме определяется как N-конец тандема, тогда как C-конец последнего VL-домена в тандеме определяется как C-конец тандема.

Антиген-мишень. Используемый в данном документе термин "антиген-мишень" означает молекулу, которая нековалентно, обратимо и специфично связывается антигенсвязывающим доменом.

Тетравалентный. Используемый в данном документе термин "тетравалентный" применительно к антигенсвязывающей молекуле (например, BBM или TBM) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая имеет четыре антигенсвязывающих домена. Тетравалентные TBM по настоящему изобретению обычно имеют два антигенсвязывающих домена, которые связываются с одним и тем же антигеном (например, CD19), и два антигенсвязывающих домена, каждый из которых связывается с отдельным антигеном (например, компонентом комплекса TCR и либо CD2, либо TAA). Примеры тетравалентных BBM схематически показаны на фиг. 1AA-1AH, и примеры тетравалентных TBM схематически показаны на фиг. 2Q-2S.

Терапевтически эффективное количество. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата.

Лечить, лечение, осуществление лечения. Используемые в данном документе термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к уменьшению или ослаблению прогрессирования, тяжести и/или длительности заболевания или нарушения (например, пролиферативного нарушения) или ослаблению одного или нескольких симптомов (например, одного или нескольких различимых симптомов) нарушения в результате введения одной или нескольких CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" относятся к ослаблению по меньшей мере одного поддающегося измерению физического параметра нарушения, такого как рост опухоли, необязательно различимого для пациента. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "проведение лечения" относятся к подавлению прогрессирования нарушения либо физическим путем, например, посредством стабилизации различимого симптома, либо физиологическим путем, например, посредством стабилизации физического параметра, либо ими обоими. В некоторых вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" и "осуществление лечения" могут относиться к снижению или стабилизации размера опухоли или количества раковых клеток.

Триспецифические связывающие молекулы. Термин "триспецифические связывающие молекулы" или "TBM" относится к молекулам, которые специфично связываются с тремя антигенами и содержат три или более антигенсвязывающих домена. TBM по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, специфичный в отношении CD19, по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, специфичный в отношении компонента комплекса TCR, и по меньшей мере один антигенсвязывающий домен, специфичный в отношении CD2 или TAA. Каждый из антигенсвязывающих доменов может независимо представлять собой фрагмент антитела (например, scFv, Fab, нанотело), лиганд или связывающее средство, полученное не из антитела (например, фибронектин, финомер, дарпин). Иллюстративные TBM проиллюстрированы на фиг. 1. TBM могут содержать одну, две, три, четыре или еще больше полипептидных цепей. Например, TBM, проиллюстрированная на фиг. 1M, содержит одну полипептидную цепь, содержащую три scFv, соединенных линкерами для ABM в одну полипептидную цепь. TBM, проиллюстрированная на фиг. 1K, содержит две полипептидные цепи, содержащие три scFv, соединенных, помимо прочего, Fc-доменом. TBM, проиллюстрированная на фиг. 1J, содержит три полипептидные цепи, образующие scFv, лиганд и Fab, соединенные, помимо прочего, Fc-доменом. TBM, проиллюстрированная на фиг. 1C, содержит четыре полипептидные цепи, образующие три Fab, соединенных, помимо прочего, Fc-доменом. TBM, проиллюстрированная на фиг. 1U, содержит 6 полипептидных цепей, образующих четыре Fab и два scFv, соединенных, помимо прочего, Fc-доменом.

Тривалентный. Используемый в данном документе термин "тривалентный" применительно к анти-

генсвязывающей молекуле (например, МВМ) относится к антигенсвязывающей молекуле, которая имеет три антигенсвязывающих домена. МВМ по настоящему изобретению обычно являются биспецифическими или триспецифическими. Биспецифические ВВМ специфично связываются с CD19 и компонентом комплекса TCR. Триспецифические ТВМ специфично связываются с CD19, компонентом комплекса TCR и CD2 или ТАА. Соответственно, тривалентные ВВМ содержат три антигенсвязывающих домена, два из которых связываются с CD19, а один из которых связывается с компонентом TCR, или наоборот. ТВМ содержат три антигенсвязывающих домена, каждый из которых связывается с отличным от других антигеном. Примеры тривалентных ВВМ схематически показаны на фиг. 1G-1Z, и примеры тривалентных ТВМ схематически показаны на фиг. 2B-2V.

Опухоль. Термин "опухоль" используется в данном документе взаимозаменяемо с термином "рак", например, оба термина охватывают солидные опухоли и опухоли жидких тканей, например, диффузные или циркулирующие. Используемый в данном документе термин "рак" или "опухоль" включает предзлокачественные, а также злокачественные формы рака и опухоли.

Опухолеассоциированный антиген. Термин "опухолеассоциированный антиген" или "ТАА" относится к молекуле (как правило, белку, углеводу, липиду или некоторой их комбинации), которая экспрессируется на поверхности раковой клетки либо полностью, либо в виде фрагмента (например, в виде комплекса молекула MHC/пептид) и которая является применимой для предпочтительного нацеливания фармакологического средства на раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой маркер, который экспрессируется как нормальными клетками, так и раковыми клетками, например, маркер линии дифференцировки, например, CD19 на В-клетках. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой молекулу клеточной поверхности, которая сверхэкспрессируется в раковой клетке по сравнению с нормальной клеткой, например, характеризуется 1-кратной сверхэкспрессией, 2-кратной сверхэкспрессией, 3-кратной сверхэкспрессией или большей сверхэкспрессией по сравнению с нормальной клеткой. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой молекулу клеточной поверхности, которая ненадлежащим образом синтезируется в раковой клетке, например, молекулу, которая содержит делеции, добавления или мутации по сравнению с молекулой, которая экспрессируется на поверхности нормальной клетки. В некоторых вариантах осуществления ТАА будет экспрессироваться исключительно на клеточной поверхности раковой клетки, полностью или в виде фрагмента (например, в виде комплекса молекула MHC/пептид), и не будет синтезироваться или экспрессироваться на поверхности нормальной клетки. Соответственно, термин "ТАА" охватывает антигены, которые являются специфичными для раковых клеток, иногда называемые опухолеспецифическими антигенами ("TSA"). Хотя CD19 имеет признаки опухолеассоциированного антигена, термины "опухолеассоциированный антиген" и "ТАА" используются на протяжении настоящего раскрытия для обозначения молекул, отличных от CD19.

Вариабельный участок. Используемый в данном документе термин "вариабельный участок" или "вариабельный домен" означает участок иммуноглобулина, который содержит один или несколько доменов Ig, по существу кодируемых любым из генов Vκ, Vλ и/или VH, которые составляют генетические локусы каппа, лямбда и тяжелой цепи иммуноглобулина соответственно, и содержит CDR, которые придают специфичность к антигену. "Вариабельный домен тяжелой цепи" способен спариваться с "вариабельным доменом легкой цепи" с образованием антигенсвязывающего домена ("ABD") или антигенсвязывающего модуля ("АВМ"). Кроме того, каждый вариабельный домен содержит три гипервариабельных участка ("участка, определяющих комплементарность", "CDR") (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 в случае с вариабельным доменом тяжелой цепи и CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 в случае с вариабельным доменом легкой цепи) и четыре каркасных (FR) участка, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR**4**.

Вектор. Термин "вектор" предназначен для обозначения молекулы полинуклеотида, способной транспортировать другой полинуклеотид, с которым она была связана. Одним типом вектора является "плазмида", которая относится к кольцевой двухнитевой петле ДНК, в которую посредством лигирования могут быть встроены дополнительные сегменты ДНК. Другим типом вектора является вирусный вектор, где дополнительные сегменты ДНК могут быть встроены в вирусный геном посредством лигирования. Определенные векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую их вводят (например, бактериальные векторы, содержащие бактериальную точку начала репликации, и эписомные векторы для млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы для млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина после введения в клетку-хозяина и благодаря этому реплицируются вместе с геномом хозяина. Более того, определенные векторы способны регулировать экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в данном документе "рекомбинантными векторами экспрессии" (или просто "векторами экспрессии"). В целом, векторы экспрессии, применимые в методиках рекомбинантной ДНК, часто представлены в форме плазмид. В настоящем описании "плазмида" и "вектор" могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку плазмида является наиболее широко используемой формой вектора. Тем не менее, предполагается, что настоящее изобретение включает такие другие формы векторов экспрессии, как вирусные векторы (например, на основе ретровирусов, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов, дефектных по репли-

кации), которые выполняют эквивалентные функции.

VH. Термин "VH" относится к вариабельному участку тяжелой цепи иммуноглобулина антитела, в том числе тяжелой цепи Fv, scFv, dsFv или Fab.

VL. Термин "VL" относится к вариабельному участку легкой цепи иммуноглобулина, в том числе легкой цепи Fv, scFv, dsFv или Fab.

VH-VL или пара VH-VL. Что касается пары VH-VL, независимо от того, находятся ли они на одной и той же полипептидной цепи или на разных полипептидных цепях, термины "VH-VL" и "пара VH-VL" используются для удобства и не предполагаются как обозначающие какую-либо конкретную ориентацию, если контекст не предусматривает иное. Таким образом, scFv, содержащий "VH-VL" или "пару VH-VL", может содержать VH- и VL-домены в любой ориентации, например, VH, расположенный с N-концевой стороны от VL, или VL, расположенный с N-концевой стороны от VH.

CD19-связывающие молекулы.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены CD19-связывающие молекулы, в том числе моноспецифические и полиспецифические молекулы, которые связываются с CD19 человека. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула представляет собой моноспецифическую связывающую молекулу. Например, моноспецифическая связывающая молекула может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент (например, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 или однодоменное антитело (SDAB). В других вариантах осуществления CD19-связывающая молекула представляет собой полиспецифическую (например, биспецифическую) CD19-связывающую молекулу (например, биспецифическое антитело).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы представляют собой химерные или гуманизированные моноклональные антитела. Химерные и/или гуманизированные антитела могут быть сконструированы для минимизации иммунного ответа пациента-человека на антитела, продуцируемые отличными от человека субъектами или полученные в результате экспрессии генов, кодирующих антитела, отличные от человеческих. Химерные антитела содержат вариабельный участок антитела животного, отличного от человека, и константный участок человеческого антитела. Такие антитела сохраняют специфичность связывания эпитопа исходного моноклонального антитела, но могут быть менее иммуногенными при введении людям и, следовательно, с большей вероятностью будут переноситься пациентом. Например, один или все (например, один, два или три) из вариабельных участков легкой(легких) цепи(цепей) и/или один или все (например, один, два или три) из вариабельных участков тяжелой(тяжелых) цепи(цепей) мышиного антитела (например, мышиного моноклонального антитела) могут быть присоединены к человеческому константному участку, такому как, без ограничения, константный участок человеческого IgG1. Химерные моноклональные антитела можно получать с помощью известных методик рекомбинантной ДНК. Например, ген, кодирующий константный участок молекулы антитела, отличного от человеческого, может быть заменен геном, кодирующим человеческий константный участок (см. Robinson et al., PCT-публикация заявки на патент PCT/US86/02269; Akira, et al., заявка на европейский патент 184187; или Taniguchi, M., заявка на европейский патент 171496). Кроме того, другие подходящие методики, которые можно использовать для получения химерных антител, описаны, например, в патентах США № 4816567; 4978775; 4975369 и 4816397.

Химерные или гуманизированные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению можно получать на основе последовательности мышиного моноклонального антитела. ДНК, кодирующую тяжелую и легкую цепи иммуноглобулинов, можно получать из представляющей интерес мышиной гибридомы и конструировать так, чтобы она содержала последовательности иммуноглобулинов, отличных от мышиных (например, человеческих), с применением стандартных методик молекулярной биологии. Например, для создания химерного антитела мышиные вариабельные участки можно связать с человеческими константными участками с применением известных способов (см., например, патент США № 4816567 авторства Cabilly et al.). Для создания гуманизированного антитела мышиные CDR-участки можно вставить в человеческий каркасный участок с применением известных способов. См., например, патент США № 5225539 авторства Winter и патенты США № 5530101; 5585089; 5693762 и 6180370 авторства Queen et al.

Гуманизированное антитело можно получить с помощью различных известных методик, в том числе без ограничения с помощью прививания CDR (см., например, европейский патент № EP 239400; международную публикацию № WO 91/09967 и патенты США № 5225539, 5530101 и 5585089), венирования или изменения поверхности (см., например, европейские патенты № EP 592106 и EP 519596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28(4/5):489-498; Studnicka et al., 1994, Protein Engineering, 7(6):805-814 и Roguska et al., 1994, PNAS, 91:969-973), перетасовки цепей (см., например, патент США № 5565332) и методик, раскрытых, например, в публикации заявки на патент США № US2005/0042664, публикации заявки на патент США № US2005/0048617, патенте США № № 6407213, патенте США № 5766886, международной публикации № WO 9317105, Tan et al., J. Immunol., 169:1119-25 (2002), Caldas et al., Protein Eng., 13(5):353-60 (2000), Morea et al., Methods, 20(3):267-79 (2000), Baca et al., J. Biol. Chem., 272(16):10678-84 (1997), Roguska et al., Protein Eng., 9(10):895-904 (1996), Couto et al., Cancer Res., 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995), Couto et al., Cancer Res., 55(8):1717-22 (1995), Sandhu J S, Gene, 150(2):409-10

(1994) и Pedersen et al., J. Mol. Biol., 235(3):959-73 (1994). Часто каркасные остатки в каркасных участках будут заменены соответствующим остатком из антитела, являющегося донором CDR, для изменения, например, улучшения, связывания антигена. Эти замены в каркасных участках, например, консервативные замены, идентифицируют с помощью известных способов, например, посредством моделирования взаимодействий CDR и каркасных остатков с идентификацией каркасных остатков, важных для связывания антигена, и сравнения последовательностей с идентификацией необычных каркасных остатков в конкретных положениях. (См., например, Queen et al., патент США № 5585089; и Riechmann et al., 1988, Nature, 332:323).

Как предусмотрено в данном документе, гуманизированные антитела или фрагменты антител могут содержать один или несколько CDR из молекул иммуноглобулинов, отличных от человеческих, и каркасные участки, где аминокислотные остатки, составляющие каркасный участок, получены полностью или по большей части из человеческих иммуноглобулинов зародышевого типа. Множество методик гуманизации антител или фрагментов антител хорошо известны, и их по сути можно осуществлять в соответствии со способом Winter и коллег (Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)) посредством замены соответствующих последовательностей человеческого антитела на CDR или последовательности CDR грызунов, т.е. посредством прививания CDR (EP 239400; PCT-публикация № WO 91/09967 и патенты США № 4816567; 6331415; 5225539; 5530101; 5585089; 6548640). В таких гуманизированных антителах и фрагментах антител значительно меньшая часть, чем интактный человеческий вариабельный домен, была заменена соответствующей последовательностью из вида, отличного от человека. Гуманизированные антитела часто представляют собой человеческие антитела, в которых некоторые остатки CDR и, возможно, некоторые каркасные (FR) остатки заменены на остатки из аналогичных сайтов в антителах грызунов. Гуманизация антител и фрагментов антител также может быть достигнута посредством венирования или изменения поверхности (EP 592106; EP 519596; Padlan, 1991, Molecular Immunology, 28 (4/5):489-498; Studnicka et al., Protein Engineering, 7(6):805-814 (1994) и Roguska et al., PNAS, 91:969-973 (1994)) или перетасовки цепей (патент США № 5565332).

Выбор человеческих вариабельных доменов как легкой, так и тяжелой цепей для использования при создании гуманизированных антител необходим для снижения антигенности. В соответствии с так называемым способом "наилучшего соответствия" последовательность вариабельного домена антитела грызуна подвергают скринингу по всей библиотеке известных последовательностей человеческих вариабельных доменов. Человеческую последовательность, которая является наиболее близкой к последовательности грызуна, затем принимают в качестве человеческого каркасного участка (FR) для гуманизированного антитела (Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)). В другом способе применяют конкретный каркасный участок, полученный из консенсусной последовательности всех человеческих антител из определенной подгруппы легких или тяжелых цепей. Один и тот же каркасный участок можно использовать для нескольких различных гуманизированных антител (см., например, Nicholson et al. Mol. Immun. 34 (16-17): 1157-1165 (1997); Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993). В некоторых вариантах осуществления каркасный участок, например, все четыре каркасных участка вариабельного участка тяжелой цепи, получены из последовательности VH4_4-59 зародышевого типа. В одном варианте осуществления каркасный участок может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например. замен, например, консервативных замен, например, аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности. В одном варианте осуществления каркасный участок, например, все четыре каркасных участка вариабельного участка легкой цепи, получены из последовательности VK3_1.25 зародышевого типа. В одном варианте осуществления каркасный участок может содержать одну, две, три, четыре или пять модификаций, например, замен, например, консервативных замен, например, аминокислоты в соответствующей мышиной последовательности.

В определенных вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы содержат вариабельный участок тяжелой цепи из конкретного гена, кодирующего тяжелую цепь иммуноглобулина зародышевого типа, и/или вариабельный участок легкой цепи из конкретного гена, кодирующего легкую цепь иммуноглобулина зародышевого типа. Например, такие антитела могут содержать человеческое антитело, содержащее вариабельные участки тяжелой или легкой цепи, которые являются "продуктом" или "получены из" конкретной последовательности зародышевого типа, или состоять из него. Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, может быть идентифицировано как таковое посредством сравнения аминокислотной последовательности человеческого антитела с аминокислотными последовательностями человеческих иммуноглобулинов зародышевого типа и выбора человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, которая является наиболее близкой по последовательности (т.е. имеет наибольший % идентичности) к последовательности человеческого антитела (с использованием описанных в данном документе способов). Человеческое антитело, которое является "продуктом" или "получено из" конкретной человеческой последовательности иммуноглобулина зародышевого типа, может содержать аминокислотные различия по сравнению с последовательностью зародышевой линии, возникшие вслед-

ствие, например, встречающихся в природе соматических мутаций или преднамеренного введения сайт-направленной мутации. Однако аминокислотная последовательность гуманизированного антитела обычно на по меньшей мере 90% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном человеческого иммуноглобулина зародышевого типа, и содержит аминокислотные остатки, по которым идентифицируют антитело как полученное из человеческих последовательностей при сравнении с аминокислотными последовательностями иммуноглобулинов зародышевого типа из других видов (например, мышиными последовательностями зародышевого типа). В определенных случаях аминокислотная последовательность гуманизированного антитела может быть на по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99% или даже на по меньшей мере 96, 97, 98 или 99% идентична аминокислотной последовательности, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа. Как правило, гуманизированное антитело, полученное из конкретной человеческой последовательности зародышевого типа, будет демонстрировать не более 10-20 аминокислотных различий по сравнению с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном человеческого иммуноглобулина зародышевого типа (перед введением в нее каких-либо асимметричных вариантов, вариантов с измененной pI и вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, описанных в данном документе; т.е. количество вариантов перед введением вариантов по настоящему изобретению, как правило, является низким). В определенных случаях гуманизированное антитело может демонстрировать не более 5 или даже не более 4, 3, 2 или 1 аминокислотного различия по сравнению с аминокислотной последовательностью, кодируемой геном иммуноглобулина зародышевого типа (опять-таки перед введением в нее каких-либо асимметричных вариантов, вариантов с измененной pI и вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, описанных в данном документе; т.е. количество вариантов перед введением вариантов по настоящему изобретению, как правило, является низким).

В одном варианте осуществления исходное антитело характеризовалось созревшей аффинностью. Способы на основе структуры можно использовать для гуманизации и созревания аффинности, например, как описано в USSN 11/004590. Способы на основе отбора можно использовать для гуманизации и/или созревания аффинности вариабельных участков антител, в том числе без ограничения способы, описанные в Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162; Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684; Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618; Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915; Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759. Другие способы гуманизации могут включать прививание только частей CDR, в том числе без ограничения способы, описанные в USSN 09/810510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит ABM, который представляет собой Fab. Fab-домены можно получать посредством протеолитического расщепления молекул иммуноглобулинов с применением ферментов, таких как папаин, или посредством рекомбинантной экспрессии. Fab-домены, как правило, содержат CH1-домен, присоединенный к VH-домену, который образует пару с CL-доменом, присоединенным к VL-домену. В иммуноглобулине дикого типа VH-домен спарен с VL-доменом с образованием Fv-участка, и CH1-домен спарен с CL-доменом для дополнительной стабилизации связывающего модуля. Дисульфидная связь между двумя константными доменами может дополнительно стабилизировать Fab-домен.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит ABM, который представляет собой scFab. В одном варианте осуществления домены антитела и линкер в scFab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL или b) VL-CL-линкер-VH-CH1. В некоторых случаях используют VL-CL-линкер-VH-CH1.

В другом варианте осуществления домены антитела и линкер в scFab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к C-концу: a) VH-CL-линкер-VL-CH1 или b) VL-CH1-линкер-VH-CL.

В scFab-фрагменте в дополнение к природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом вариабельный домен тяжелой цепи (VH) антитела и вариабельный домен легкой цепи (VL) антитела также необязательно стабилизированы дисульфидными связями посредством введения дисульфидной связи между следующими положениями: i) положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи, ii) положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи или iii) положением 101 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

Такую дополнительную стабилизацию scFab-фрагментов дисульфидными связями осуществляют посредством введения дисульфидной связи между вариабельными доменами VH и VL одноцепочечных Fab-фрагментов. Методики введения неприродных дисульфидных мостиков для стабилизации одноцепочечного Fv описаны, например, в WO 94/029350, Rajagopal et al., 1997, Prot. Engin. 10:1453-59; Kobayashi et al., 1998, Nuclear Medicine & Biology, 25:387-393; и Schmidt, et al., 1999, Oncogene 18:1711-1721. В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами scFab-фрагментов находится между положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением

100 вариабельного домена легкой цепи. В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами scFab-фрагментов находится между положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит ABM, который представляет собой scFv. Фрагменты антител, представляющие собой одноцепочечные Fv, содержат VH- и VL-домены антитела в одной полипептидной цепи, способны экспрессироваться в виде одноцепочечного полипептида и сохраняют специфичность интактного антитела, из которого они получены. Обычно полипептид scFv дополнительно содержит полипептидный линкер между VH- и VL-доменами, который позволяет scFv образовывать необходимую структуру для связывания мишени. Примерами линкеров, подходящих для соединения VH- и VL-цепей scFv, являются линкеры для ABM, идентифицированные в разделе 7.4.3, например, любой из линкеров, обозначенных от L1 до L58.

Если не указано иное, то scFv, как используется в данном документе, может содержать вариабельные VL- и VH-участки в любом порядке, например, по отношению к N-концу и C-концу полипептида scFv может содержать VL-линкер-VH или может содержать VH-линкер-VL.

Для получения кодирующей scFv нуклеиновой кислоты фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL, функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим линкер, например, кодирующим любой из линкеров, описанных в разделе 7.4.3 (как, например, имеющий аминокислотную последовательность (Gly4˜Ser)3 (SEQ ID NO: 53)), таким образом, чтобы последовательности VH и VL могли экспрессироваться в виде непрерывного одноцепочечного белка с VL- и VH-участками, соединенными гибким линкером (см., например, Bird et al., 1988, Science 242:423-426; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554).

CD19-связывающие молекулы также могут содержать ABM, который представляет собой Fv, dsFv, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых (также называемый нанотелом).

CD19-связывающие молекулы могут содержать однодоменное антитело, состоящее из одного VH- или VL-домена, который проявляет достаточную аффинность к CD19. В одном варианте осуществления однодоменное антитело представляет собой VHH-домен верблюдовых (см., например, Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38; WO 94/04678).

В табл. 1A и 1B (в совокупности называемых "табл. 1") перечислены последовательности иллюстративных CD19-связывающих последовательностей, которые могут быть включены в CD19-связывающие молекулы. В основе последовательностей, представленных в табл. 1A, лежит антитело к CD19 NEG258.

Таблица 1A
Последовательности связывающих средств на основе NEG258

Цепь	Часть	Последовательность	SEQ ID NO:
NEG258_VH	CDR-H1 (комбинация)	GYTFTTYWIQ	1
	CDR-H2 (комбинация)	AVYPGDADTRYTQKFQG	2
	CDR-H3 (комбинация)	DAGLEYYALDY	3
	CDR-H1 (Kabat)	TYWIQ	4
	CDR-H2 (Kabat)	AVYPGDADTRYTQKFQG	5
	CDR-H3 (Kabat)	DAGLEYYALDY	6
	CDR-H1 (Chothia)	GYTFTTY	7
	CDR-H2 (Chothia)	YPGDAD	8
	CDR-H3 (Chothia)	DAGLEYYALDY	9
	CDR-H1 (IMGT)	GYTFTTYW	10
	CDR-H2 (IMGT)	VYPGDADT	11
	CDR-H3 (IMGT)	GRDAGLEYYALDY	12
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTA DRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDY WGQGTLVTVSS	13
NEG258_VL	CDR-L1 (комбинация)	RASQDVGTAVA	14
	CDR-L2 (комби-	WASTRHT	15

	нация)		
	CDR-L3 (комбинация)	QQYANFPLYT	16
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTAVA	17
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	18
	CDR-L3 (Kabat)	QQYANFPLYT	19
	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTA	20
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	21
	CDR-L3 (Chothia)	YANFPLY	22
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTA	23
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	24
	CDR-L3 (IMGT)	QQYANFPLYT	25
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIK	26

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из NEG258, представленные в табл. 1A. Последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 могут быть определены согласно Kabat (SEQ ID NO: 17-19 и 4-6 соответственно), Chothia (SEQ ID NO: 20-22 и 7-9 соответственно) или IMGT (SEQ ID NO: 23-25 и 10-12 соответственно) или могут представлять собой последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 согласно комбинации определений по Chothia и Kabat (SEQ ID NO: 14-16 и 1-3 соответственно). CD19-связывающая молекула может также содержать последовательность вариабельного участка легкой цепи (SEQ ID NO: 26) и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи (SEQ ID NO: 13) антитела к CD19 NEG258, представленные в табл. 1A.

В основе последовательностей, представленных в табл. 1B, лежит антитело к CD19 NEG218.

Таблица 1B
Последовательности на основе NEG218

Цепь	Часть	Последовательность	SEQ ID NO:
NEG218_VH	CDR-H1 (комбинация)	GYSFTNYWMN	27
	CDR-H2 (комбинация)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	28
	CDR-H3 (комбинация)	WYYLSSPMDY	29
	CDR-H1 (Kabat)	NYWMN	30
	CDR-H2 (Kabat)	MIHPSDSEIRLNQKFQG	31
	CDR-H3 (Kabat)	WYYLSSPMDY	32
	CDR-H1 (Chothia)	GYSFTNY	33
	CDR-H2 (Chothia)	HPSDSE	34
	CDR-H3 (Chothia)	WYYLSSPMDY	35
	CDR-H1 (IMGT)	GYSFTNYW	36
	CDR-H2 (IMGT)	IHPSDSEI	37
	CDR-H3 (IMGT)	SRWYYLSSPMDY	38
	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNW VRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVD KSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYW GQGTTVTVSS	39
NEG218_VL	CDR-L1 (комбинация)	RASQDVGTAVA	40
	CDR-L2 (комбинация)	WASTRHT	41
	CDR-L3 (комбинация)	QQYSSYPYT	42
	CDR-L1 (Kabat)	RASQDVGTAVA	43
	CDR-L2 (Kabat)	WASTRHT	44
	CDR-L3 (Kabat)	QQYSSYPYT	45

	CDR-L1 (Chothia)	SQDVGTA	46
	CDR-L2 (Chothia)	WAS	47
	CDR-L3 (Chothia)	YSSYPY	48
	CDR-L1 (IMGT)	QDVGTA	49
	CDR-L2 (IMGT)	WAS	50
	CDR-L3 (IMGT)	QQYSSYPYT	51
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISS LQSEDFAVYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIK	52

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 из NEG218, представленные в табл. 1B. Последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 могут быть определены согласно Kabat (SEQ ID NO: 43-45 и 30-32 соответственно), Chothia (SEQ ID NO: 46-48 и 33-35 соответственно) или IMGT (SEQ ID NO: 49-51 и 36-38 соответственно) или могут представлять собой последовательности CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3 согласно комбинации определений по Chothia и Kabat (SEQ ID NO: 40-42 и 27-29 соответственно). CD19-связывающая молекула может также содержать последовательность вариабельного участка легкой цепи (SEQ ID NO: 52) и/или последовательность вариабельного участка тяжелой цепи (SEQ ID NO: 39) антитела к CD19 NEG218, представленные в табл. 1B.

Другие CD19-связывающие молекулы содержат аминокислоты, которые были подвергнуты мутации, но при этом они характеризуются по меньшей мере 80-, 85-, 90-, 95-, 96-, 97-, 98- или 99-процентной идентичностью CDR-участков с последовательностями CDR, описанными в табл. 1. В некоторых вариантах осуществления такие CD19-связывающие молекулы содержат мутантные аминокислотные последовательности, в которых не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации в CDR-участках по сравнению с последовательностями CDR, описанными в табл. 1.

Другие CD19-связывающие молекулы содержат VH- и/или VL-домены, содержащие аминокислотные последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 80-, 85-, 90-, 95-, 96-, 97-, 98- или 99-процентной идентичностью с последовательностями VH- и/или VL, описанными в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы содержат VH- и/или VL-домены, где не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации по сравнению с VH- и/или VL-доменами, показанными в последовательностях, описанных в табл. 1, при этом они сохраняют по существу такую же терапевтическую активность.

CD19-связывающие молекулы могут быть слиты или химически конъюгированы (в том числе посредством как ковалентной, так и нековалентной конъюгации) с гетерологичным белком или полипептидом (или его фрагментом, например, с полипептидом из по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90 или по меньшей мере 100 аминокислот). Например, CD19-связывающая молекула может быть непосредственно или опосредованно слита с выявляемым белком, например, с ферментом или флуоресцентным белком, таким как те, что описаны в разделе 7.13. Способы слияния или конъюгации белков, полипептидов или пептидов с антителом или фрагментом антитела известны и могут применяться для слияния или конъюгации белка или полипептида с CD19-связывающей молекулой по настоящему изобретению. См., например, патенты США № 5336603, 5622929, 5359046, 5349053, 5447851 и 5112946; европейские патенты № EP 307434 и EP 367166; международные публикации № WO 96/04388 и WO 91/06570; Ashkenazi et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539; Zheng et al., (1995) J. Immunol. 154:5590-5600; и Vil et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341.

Дополнительные CD19-связывающие молекулы можно получать с помощью методик перетасовки генов, перетасовки мотивов, перетасовки экзонов и/или перетасовки кодонов (в совокупности называемых "перетасовкой ДНК"). Перетасовку ДНК можно использовать для изменения форм активности молекул по настоящему изобретению или их фрагментов (например, молекул или их фрагментов с более высокими значениями аффинности и более низкими значениями скорости диссоциации). См. в целом патенты США № 5605793, 5811238, 5830721, 5834252 и 5837458; Patten et al., 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; и Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-313. Описанные в данном документе CD19-связывающие молекулы или их фрагменты можно изменять посредством воздействия на них случайного мутагенеза с помощью ПЦР с внесением ошибок, случайной вставки нуклеотидов или других способов до проведения рекомбинации. Полинуклеотид, кодирующий фрагмент описанной в данном документе CD19-связывающей молекулы, может быть подвергнут рекомбинации с одним или несколькими компонентами, мотивами, секциями, частями, доменами, фрагментами и т.д. одной или нескольких гетерологичных молекул.

Более того, CD19-связывающие молекулы могут быть слиты с маркерными последовательностями, таким как пептид для облегчения очистки. В некоторых вариантах осуществления маркерная аминокис-

лотная последовательность представляет собой гексагистидиновый пептид (SEQ ID NO: 54), такой как, среди прочих, метка, представленная в векторе pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Чатсворт, Калифорния, 91311, США), из которых многие являются коммерчески доступными. Как описано в Gentz et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824, например, гексагистидин (SEQ ID NO: 54) обеспечивает удобную очистку слитого белка. Другие пептидные метки, применимые для очистки, включают без ограничения гемагглютининовую ("HA") метку, которая соответствует эпитопу, полученному из белка гемагглютинина вируса гриппа (Wilson et al., 1984, Cell 37:767), и метку "flag".

Антигенсвязывающие модули полиспецифических связывающих молекул.

Как правило, один или несколько ABM из MBM содержат антигенсвязывающие домены на основе иммуноглобулинов, например, последовательности фрагментов или производных антител. Эти фрагменты и производные антител, как правило, включают в себя CDR антитела и могут включать в себя фрагменты большего размера и их производные, например, Fab, scFab, Fv и scFv.

ABM на основе иммуноглобулинов могут содержать модификации каркасных участков в VH и/или VL, например, для улучшения свойств MBM, содержащей ABM. Например, модификации каркасных участков могут быть произведены для уменьшения иммуногенности MBM. Один подход к произведению таких модификаций каркасных участков заключается в том, что один или несколько остатков каркасных участков ABM "подвергают обратной мутации" с получением соответствующей последовательности зародышевого типа. Такие остатки могут быть идентифицированы посредством сравнения последовательностей каркасных участков с последовательностями зародышевого типа, из которых получен ABM. Чтобы последовательности каркасного участка "соответствовали" требуемой конфигурации зародышевого типа, остатки могут быть "подвергнуты обратной мутации" с получением соответствующей последовательности зародышевого типа, например, посредством сайт-направленного мутагенеза. Предполагается, что MBM, имеющие такие "подвергнутые обратной мутации" ABM, также охватываются настоящим изобретением.

Другой тип модификации каркасного участка предусматривает мутацию одного или нескольких остатков в пределах каркасного участка или даже в пределах одного или нескольких CDR-участков с целью удаления Т-клеточных эпитопов со снижением тем самым потенциальной иммуногенности MBM. Данный подход также называется "деиммунизацией" и более подробно описан в публикации заявки на патент США № 20030153043 авторства Carr et al.

ABM также можно модифицировать таким образом, чтобы они характеризовались измененным гликозилированием, что может быть применимо, например, для увеличения аффинности MBM к одному или нескольким ее антигенам. Такие углеводные модификации можно осуществлять, например, посредством изменения одного или нескольких сайтов гликозилирования в пределах последовательности ABM. Например, можно произвести одну или несколько аминокислотных замен, которые приводят к устранению одного или нескольких сайтов гликозилирования в каркасной части вариабельного участка, устраняя таким образом гликозилирование в этом сайте. Такое агликозилирование может приводить к увеличению аффинности MBM к антигену. Такой подход описан, например, в патентах США № 5714350 и 6350861 авторства Co et al.

ABM на основе иммуноглобулинов.

Fab.

В определенных аспектах ABM представляет собой Fab-домен.

Для MBM по настоящему изобретению является преимущественным применение стратегий гетеродимеризации Fab для обеспечения надлежащей ассоциации Fab-доменов, входящих в состав одного и того же ABM, и минимизации аберрантного спаривания Fab-доменов, входящих в состав различных ABM.

Например, можно применять стратегии гетеродимеризации Fab, показанные в табл. 2 ниже.

Таблица 2
Стратегии гетеродимеризации Fab

Название	Стратегия	VH	CH1	VL	CL	Литературный источник
F1	CrossMabCH1-CL	WT	CL-домен	WT	CH1-домен	Schaefer et al., 2011, Cancer Cell 2011; 20:472-86; PMID:22014573.
F2	Ортогональная VHVRD1CH1CRD2 - VLVRD1CλCRD2 в Fab	39K, 62E	H172A, F174G	1R, 38D, (36F)	L135Y, S176W	Lewis et al., 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F3	Ортогональная VHVRD2CH1wt - VLVRD2Cλwt в Fab	39Y	WT	38R	WT	Lewis et al., 2014, Nat Biotechnol 32:191-8
F4	TCR CαCβ	39K	TCR Cα	38D	TCR Cβ	Wu et al., 2015,

						MAbs 7:364-76
F5	CR3	WT	T192E	WT	N137K, S114A	Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211.
F6	MUT4	WT	L143Q, S188V	WT	V133T, S176V	Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211.
F7	DuetMab	WT	F126C	WT	S121C	Mazor et al., 2015, MAbs 7:377-89; Mazor et al., 2015, MAbs 7:461-669.

Соответственно, в определенных вариантах осуществления надлежащей ассоциации между двумя полипептидами Fab способствует обмен VL- и VH-доменов Fab друг на друга или обмен CH1- и CL-доменов друг на друга, например, как описано в WO 2009/080251.

Надлежащему спариванию Fab также может способствовать введение одной или нескольких аминокислотных модификаций в CH1-домен и одной или нескольких аминокислотных модификаций в CL-домен Fab и/или одной или нескольких аминокислотных модификаций в VH-домен и одной или нескольких аминокислотных модификаций в VL-домен. Аминокислоты, которые подвергают модификации, как правило, являются частью области контакта VH:VL и CH1:CL таким образом, что компоненты Fab предпочтительно спариваются друг с другом, а не с компонентами других Fab.

В одном варианте осуществления одна или несколько аминокислотных модификаций ограничены консервативными остатками каркасных участков в вариабельных (VH, VL) и константных (CH1, CL) доменах, которые указаны согласно нумерации остатков по Kabat. В Almagro, 2008, Frontiers In Bioscience 13:1619-1633 приводится определение остатков каркасных участков на основании схем нумерации по Kabat, Chothia и IMGT.

В одном варианте осуществления модификации, введенные в VH- и CH1-домены и/или VL- и CL-домены, являются комплементарными друг другу. Комплементарности в области контакта тяжелой и легкой цепей можно достигать с использованием стерических и гидрофобных контактов, электростатических взаимодействий/взаимодействий зарядов или комбинации разнообразных взаимодействий. Комплементарность между поверхностями белков широко описана в литературе в терминах соответствия "ключ-замок", взаимодействий типа "выступ во впадину", выпячивания и полости, донора и акцептора и т.д., при этом во всех из них подразумевается природа структурного и химического соответствия между двумя взаимодействующими поверхностями.

В одном варианте осуществления посредством одной или нескольких введенных модификаций вводят новую водородную связь в области контакта компонентов Fab. В одном варианте осуществления посредством одной или нескольких введенных модификаций вводят новый солевой мостик в области контакта компонентов Fab. Иллюстративные замены описаны в WO 2014/150973 и WO 2014/082179.

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен содержит замену 192E в CH1-домене и замены 114A и 137K в CL-домене, посредством которых вводят солевой мостик между CH1- и CL-доменами (см. Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211).

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен содержит замены 143Q и 188V в CH1-домене и замены 113T и 176V в CL-домене, которые способствуют обмену гидрофобных и полярных участков контакта между CH1- и CL-доменами (см. Golay et al., 2016, J Immunol 196:3199-211).

В некоторых вариантах осуществления Fab-домен может содержать модификации в некоторых или во всех из VH-, CH1-, VL-, CL-доменов для введения ортогональных областей контакта в Fab, которые способствуют надлежащей сборке Fab-доменов (Lewis et al., 2014 Nature Biotechnology 32:191-198). В одном варианте осуществления модификации 39K, 62E вводят в VH-домен, модификации H172A, F174G вводят в CH1-домен, модификации 1R, 38D, (36F) вводят в VL-домен, и модификации L135Y, S176W вводят в CL-домен. В другом варианте осуществления модификацию 39Y вводят в VH-домен, и модификацию 38R вводят в VL-домен.

Fab-домены также можно модифицировать, замещая нативную дисульфидную связь CH1:CL сконструированной дисульфидной связью, за счет чего обеспечивается увеличение эффективности спаривания компонентов Fab. Например, сконструированную дисульфидную связь можно вводить посредством введения 126C в CH1-домен и 121C в CL-домен (см. Mazor et al., 2015, MAbs 7:377-89).

Fab-домены также можно модифицировать посредством замены CH1-домена и CL-домена на альтернативные домены, которые способствуют надлежащей сборке. Например, в Wu et al., 2015, MAbs 7:364-76 описана замена CH1-домена на константный домен T-клеточного рецептора α и замена CL-домена на β-домен T-клеточного рецептора, а также спаривание этих замененных доменов с помощью дополнительного взаимодействия типа "заряд-заряд" между VL- и VH-доменами посредством введения модификации 38D в VL-домен и модификации 39K в VH-домен.

ABM может содержать одноцепочечный Fab-фрагмент, который представляет собой полипептид,

состоящий из вариабельного домена тяжелой цепи (VH) антитела, константного домена 1 (CH1) антитела, вариабельного домена легкой цепи (VL) антитела, константного домена легкой цепи (CL) антитела и линкера. В некоторых вариантах осуществления домены антитела и линкер расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к С-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL, b) VL-CL-линкер-VH-CH1, c) VH-CL-линкер-VL-CH1 или d) VL-CH1-линкер-VH-CL. Линкер может представлять собой полипептид из по меньшей мере 30 аминокислот, например, от 32 до 50 аминокислот. Одноцепочечные Fab-домены стабилизированы посредством природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом.

В одном варианте осуществления домены антитела и линкер в одноцепочечном Fab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к С-концу: a) VH-CH1-линкер-VL-CL или b) VL-CL-линкер-VH-CH1. В некоторых случаях используют VL-CL-линкер-VH-CH1.

В другом варианте осуществления домены антитела и линкер в одноцепочечном Fab-фрагменте расположены в одном из следующих порядков в направлении от N-конца к С-концу: a) VH-CL-линкер-VL-CH1 или b) VL-CH1-линкер-VH-CL.

В одноцепочечном Fab-фрагменте в дополнение к природной дисульфидной связи между CL-доменом и CH1-доменом вариабельный домен тяжелой цепи (VH) антитела и вариабельный домен легкой цепи (VL) антитела также необязательно стабилизированы дисульфидными связями посредством введения дисульфидной связи между следующими положениями: i) положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи, ii) положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи или iii) положением 101 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами одноцепочечных Fab-фрагментов находится между положением 44 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 100 вариабельного домена легкой цепи. В одном варианте осуществления необязательная дисульфидная связь между вариабельными доменами одноцепочечных Fab-фрагментов находится между положением 105 вариабельного домена тяжелой цепи и положением 43 вариабельного домена легкой цепи (нумерация в соответствии с EU-индексом по Kabat).

scFv.

В определенных аспектах ABM представляет собой одноцепочечный Fv или "scFv". Примерами линкеров, подходящих для соединения VH- и VL-цепей scFv, являются линкеры для ABM, идентифицированные в разделе 7.4.3, например, любой из линкеров, обозначенных от L1 до L54.

Для образования нуклеиновой кислоты, кодирующей scFv, фрагменты ДНК, кодирующие VH и VL, функционально связывают с другим фрагментом, кодирующим линкер, например, кодирующим любой из линкеров для ABM, описанных в разделе 7.4.3 (как, например, имеющий аминокислотную последовательность (Gly4~Ser)3 (SEQ ID NO: 53).

Другие ABM на основе иммуноглобулинов.

MBM также могут содержать ABM, имеющие формат иммуноглобулина, который отличается от Fab или scFv, например, Fv, dsFv, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых (также называемый нанотелом).

ABM может представлять собой однодоменное антитело, состоящее из одного VH- или VL-домена, который проявляет достаточную аффинность к мишени. В одном варианте осуществления однодоменное антитело представляет собой VHH-домен верблюдовых (см., например, Riechmann, 1999, Journal of Immunological Methods 231:25-38; WO 94/04678).

ABM на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов.

В определенных вариантах осуществления MBM содержат один или несколько ABM, которые получены из каркасных белков, отличных от антител (в том числе без ограничения сконструированных белков с анкириновыми повторами (дарпинов), авимеров (что сокращенно обозначает авидные мультимеры), антикалинов/липокалинов, центиринов, доменов Куница, аднексинов, аффилинов, аффитинов (также известных как нонфитины), ноттинов, пронектинов, версател, дуокалинов и финомеров), лигандов, рецепторов, цитокинов или хемокинов.

Неиммуноглобулиновые каркасные структуры, которые можно применять в MBM, включают каркасные структуры, которые перечислены в табл. 3 и 4 из Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48; на фиг. 1, в табл. 1 и на фиг. I в Vazquez-Lombardi et al., 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83; в табл. 1 и врезке 2 в Skrlec et al., 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18. Содержание табл. 3 и 4 из Mintz and Crea, 2013, Bioprocess International 11(2):40-48; фиг. 1, табл. 1 и фиг. I из Vazquez-Lombardi et al., 2015, Drug Discovery Today 20(10):1271-83; табл. 1 и врезки 2 из Skrlec et al., 2015, Trends in Biotechnology 33(7):408-18 (совместно называемое "раскрытия каркасных структур") включено в данный документ. В конкретном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аднексинов. В другом варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении авимеров. В другом варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки

на то, что в них раскрыто в отношении аффител. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении антикалинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении дарпинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении доменов Куница. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении ноттинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении пронектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении нанофитинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аффилинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аднектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении АВМ. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении адгиронов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении аффимеров. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении альфател. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении белков с повторами Armadillo. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении атримеров/тетранектинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении О-тел/ОВ-складок. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении центиринов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении репетел. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении антикалинов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении атримеров. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении бициклических пептидов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении цистиновых узлов. В еще одном варианте осуществления раскрытия каркасных структур включены посредством ссылки на то, что в них раскрыто в отношении каркасных структур Fn3 (включая аднектины, центирины, пронектины и Tn3).

В одном варианте осуществления АВМ может представлять собой сконструированный белок с анкириновым повтором ("дарпин"). Дарпины представляют собой белки-миметики антител, которые, как правило, проявляют высокоспецифичное и высокоаффинное связывание белков-мишеней. Как правило, они являются генетически сконструированными и полученными из природных белков-анкиринов и состоят из по меньшей мере трех, обычно четырех или пяти повторяющихся мотивов этих белков. Их молекулярная масса составляет приблизительно 14 или 18 кДа (килодальтонов) для дарпинов, содержащих четыре или пять повторов соответственно. Примеры дарпинов можно найти, например, в патенте США № 7417130. Полиспецифические связывающие молекулы, содержащие связывающие модули на основе дарпинов и связывающие модули на основе иммуноглобулинов, раскрыты, например, в публикации заявки на патент США № 2015/0030596 A1.

В другом варианте осуществления АВМ может представлять собой аффитело. Аффитело широко известно и относится к аффинным белкам на основе белкового домена из 58 аминокислотных остатков, полученного из одного из IgG-связывающих доменов стафилококкового белка А.

В другом варианте осуществления АВМ может представлять собой антикалин. Антикалины широко известны и относятся к другой технологии с использованием миметиков антител, где специфичность связывания определяется липокалинами. Антикалины также могут существовать в формате белков с двойным нацеливанием, называемых дуокалинами.

В другом варианте осуществления АВМ может представлять собой версателo. Версателa широко известны и относятся к другой технологии с использованием миметиков антител. Они представляют собой небольшие белки размером 3-5 кДа с > 15% содержанием остатков цистеина, которые образуют каркасную структуру с высокой плотностью дисульфидных связей, заменяющую гидрофобное ядро типичных белков.

Другие неиммуноглобулиновые АВМ включают в себя олигомеры "А"-доменов (также известные как авимеры) (см., например, публикации заявок на патент США № 2005/0164301, 2005/0048512 и 2004/017576), белковые каркасные структуры на основе Fn3 (см., например, публикацию заявки на патент США 2003/0170753), полипептиды VASP, птичий панкреатический полипептид (aPP), тетранектин (на основе CTLD3), аффилин (на основе γB-кристаллина/убиквитина), ноттины, SH3-домены, PDZ-

домены, тендамистат, неокарциностатин, домены белка А, липокалины, трансферрин или домены Кунница. В одном аспекте ABM, применимые в конструкции MBM, содержат каркасные структуры на основе фибронектина, как проиллюстрировано на примере в WO 2011/130324.

Более того, в определенных аспектах ABM содержит лигандсвязывающий домен рецептора или рецепторсвязывающий домен лиганда.

Соединительные элементы.

Предполагается, что CD19-связывающие молекулы в некоторых случаях могут содержать пары ABM или цепей ABM (например, компонент VH-CH1 или VL-CL из Fab), непосредственно соединенные друг с другом, например, в виде слитого белка без линкера. Например, CD19-связывающие молекулы содержат соединительные фрагменты, связывающие отдельные ABM или цепи ABM. Применение соединительных фрагментов может улучшать связывание мишени, например, посредством повышения гибкости ABM в CD19-связывающей молекуле и, таким образом, снижения стерического несоответствия. ABM или цепи ABM могут быть соединены друг с другом посредством, например, Fc-доменов (при этом каждый Fc-домен представляет собой пару ассоциированных Fc-участков) и/или линкеров для ABM. При применении Fc-доменов будет, как правило, требоваться применение шарнирных участков в качестве соединительных элементов для ABM или цепей ABM для оптимального связывания антигена. Таким образом, термин "соединительный элемент" охватывает без ограничения Fc-участки, Fc-домены и шарнирные участки.

Соединительные элементы могут быть выбраны или модифицированы, например, для увеличения или уменьшения биологического периода полужизни CD19-связывающей молекулы. Например, для уменьшения биологического периода полужизни одна или несколько аминокислотных мутаций могут быть введены в участок области контакта доменов CH2-CH3 фрагмента Fc-шарнирный участок таким образом, чтобы CD19-связывающая молекула, содержащая фрагмент, характеризовалась ухудшенным связыванием со стафилококковым белком А (SpA) по сравнению со связыванием нативного домена Fc-шарнирный участок с SpA. Данный подход более подробно описан в патенте США № 6165745 авторства Ward et al. В качестве альтернативы CD19-связывающая молекула может быть модифицирована для увеличения ее биологического периода полужизни. Например, можно вводить одну или несколько из следующих мутаций: T252L, T254S, T256F, как описано в патенте США № 6277375, выданном Ward. В качестве альтернативы для увеличения биологического периода полужизни CD19-связывающую молекулу можно изменять в пределах CH1- или CL-участка таким образом, чтобы она содержала эпитоп связывания рецептора реутилизации, взятый из двух петель CH2-домена Fc-участка IgG, как описано в патентах США № 5869046 и 6121022 авторства Presta et al.

Примеры Fc-доменов (образованных посредством спаривания двух Fc-участков), шарнирных участков и линкеров для ABM описаны в разделах 7.4.1, 7.4.2 и 7.4.3 соответственно.

Fc-домены.

CD19-связывающие молекулы могут содержать Fc-домен, полученный из любого подходящего вида. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из человеческого Fc-домена.

Fc-домен может быть получен из антитела любого подходящего класса, в том числе IgA (включая подклассы IgA1 и IgA2), IgD, IgE, IgG (включая подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) и IgM. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG1. В одном варианте осуществления Fc-домен получен из IgG4.

Fc-домен содержит две полипептидные цепи, каждая из которых называется Fc-участком тяжелой цепи. Два Fc-участка тяжелой цепи димеризуются с образованием Fc-домена. Два Fc-участка в Fc-домене могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга. В нативном антителе Fc-участки, как правило, являются идентичными, но для цели получения полиспецифических связывающих молекул по настоящему изобретению Fc-участки могут преимущественно быть отличающимися для обеспечения возможности гетеродимеризации, которая описана в разделе 7.4.1.5 ниже.

Как правило, каждый Fc-участок тяжелой цепи содержит два или три константных домена тяжелой цепи или состоит из них.

В нативных антителах Fc-участок тяжелой цепи IgA, IgD и IgG состоит из двух константных доменов тяжелой цепи (CH2 и CH3), и Fc-участок тяжелой цепи IgE и IgM состоит из трех константных доменов тяжелой цепи (CH2, CH3 и CH4). Они димеризуются с образованием Fc-домена.

В настоящем изобретении Fc-участок тяжелой цепи может содержать константные домены тяжелой цепи из одного или нескольких различных классов антител, например, одного, двух или трех различных классов.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG1. Иллюстративная последовательность Fc-участка тяжелой цепи, полученная из IgG1 человека, представлена под SEQ ID NO: 1109:

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 1109).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит Fc-участок, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1109, модифицированную с помощью одной или нескольких замен, описанных в разделе 7.4.1 и его подразделах.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG2.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG3.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG4.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH4-домен из IgM. CH4-домен IgM, как правило, расположен на C-конце CH3-домена.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи содержит CH2- и CH3-домены, полученные из IgG, и CH4-домен, полученный из IgM.

Следует понимать, что константные домены тяжелой цепи для применения при получении Fc-участка тяжелой цепи для CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению могут включать в себя варианты встречающихся в природе константных доменов, описанных выше. Такие варианты могут содержать одно или несколько аминокислотных видоизменений по сравнению с константными доменами дикого типа. В одном примере Fc-участок тяжелой цепи по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один константный домен, который отличается по последовательности от константного домена дикого типа. Следует понимать, что варианты константных доменов могут быть более длинными или более короткими, чем константный домен дикого типа. Например, варианты константных доменов являются на по меньшей мере 60% идентичными константному домену дикого типа или сходными с ним. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 70% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 75% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 80% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 85% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 90% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 95% идентичными или сходными. В другом примере варианты константных доменов являются на по меньшей мере 99% идентичными или сходными. Иллюстративные варианты Fc описаны в разделах 7.4.1.1-7.4.1.5 ниже.

IgM и IgA встречаются в природе у людей в виде ковалентных мультимеров общего звена антитела H2L2. IgM встречается в виде пентамера, если он содержит в своем составе J-цепь, или в виде гексамера, если он лишен J-цепи. IgA встречается в виде мономерных и димерных форм. Тяжелые цепи IgM и IgA имеют 18-аминокислотное удлинение C-концевого константного домена, известное как хвостовая часть. Хвостовая часть содержит остаток цистеина, который образует дисульфидную связь между тяжелыми цепями в полимере и, как полагают, играет важную роль при полимеризации. Хвостовая часть также содержит сайт гликозилирования. В определенных вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению не содержат хвостовую часть.

Fc-домены, которые включены в состав CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению, могут содержать одну или несколько модификаций, которые изменяют одно или несколько функциональных свойств белков, таких как период полужизни в сыворотке крови, фиксация комплемента, связывание с Fc-рецепторами и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность. Кроме того, CD19-связывающая молекула может быть химически модифицирована (например, к CD19-связывающей молекуле могут быть присоединены один или несколько химических фрагментов) или быть модифицирована с изменением ее гликозилирования опять-таки для изменения одного или нескольких функциональных свойств CD19-связывающей молекулы.

Эффекторная функция молекулы антитела включает в себя комплемент-опосредованную эффекторную функцию, которая опосредована, например, связыванием компонента C1 системы комплемента с антителом. Активация комплемента важна для опсонизации и прямого лизиса патогенов. Кроме того, она стимулирует воспалительный ответ посредством привлечения фагоцитов к месту активации комплемента и их активации. Эффекторная функция включает в себя эффекторную функцию, опосредованную Fc-рецептором (FcR), которая может запускаться при связывании константных доменов антитела с Fc-рецептором (FcR). При опосредованном комплексом антиген-антитело перекрестном связывании Fc-рецепторов на поверхностях эффекторных клеток запускается ряд важных и разнообразных биологических реакций, в том числе поглощение и разрушение частиц, покрытых антителами, выведение иммунных комплексов, лизис клеток-мишеней, покрытых антителами, клетками-киллерами (называемый антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью или ADCC), высвобождение медиаторов воспаления, перенос через плаценту и контроль продуцирования иммуноглобулинов.

Fc-участки могут быть изменены посредством замены по меньшей мере одного аминокислотного остатка на другой аминокислотный остаток для изменения эффекторных функций. Например, одну или

несколько аминокислот можно заменить на другой аминокислотный остаток таким образом, чтобы Fc-участок характеризовался измененной аффинностью к эффекторному лиганду. Эффекторный лиганд, аффинность к которому изменяют, может представлять собой, например, Fc-рецептор или компонент C1 системы комплемента. Данный подход описан, например, в патентах США № 5624821 и 5648260, оба авторства Winter et al. Модифицированные Fc-участки также способны приводить к изменению связывания C1q и/или снижению или устранению комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC). Данный подход описан, например, в патенте США № 6194551 авторства Idusogie et al. Модифицированные Fc-участки также способны приводить к изменению способности Fc-участка к фиксации комплемента. Данный подход описан, например, в PCT-публикации WO 94/29351 авторства Bodmer et al. Аллотипические аминокислотные остатки включают в себя без ограничения константный участок тяжелой цепи подклассов IgG1, IgG2 и IgG3, а также константный участок легкой цепи изотипа каппа, как описано в Jefferis et al., 2009, MAbs, 1:332-338.

Fc-участки также могут быть модифицированы для "подавления" эффекторной функции, например, для снижения или устранения способности CD19-связывающей молекулы опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP). Это может быть достигнуто, например, путем введения мутации в Fc-участок. Такие мутации были описаны в уровне техники: LALA и N297A (Strohl, 2009, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691); а также D265A (Baudino et al., 2008, J. Immunol. 181: 6664-69; Strohl, выше). Примеры антител IgG1 с подавленной активностью Fc включают так называемый мутантный вариант LALA, содержащий мутации L234A и L235A в аминокислотной последовательности Fc IgG1. Другой пример антитела IgG1 с подавленной активностью содержит мутацию D265A. Другой пример антитела IgG1 с подавленной активностью включает так называемый мутантный вариант DAPA, содержащий мутации D265A и P329A в аминокислотной последовательности Fc IgG1. Другое антитело IgG1 с подавленной активностью содержит мутацию N297A, которая приводит к образованию агликозилированных/негликозилированных антител.

Fc-участки могут быть модифицированы для увеличения способности CD19-связывающей молекулы, содержащей Fc-участок, опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP), например, посредством модификации одного или нескольких аминокислотных остатков с увеличением аффинности CD19-связывающей молекулы к активирующему Fcγ-рецептору или уменьшением аффинности CD19-связывающей молекулы к ингибирующему Fcγ-рецептору. Активирующие Fcγ-рецепторы человека включают в себя FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIIa и FcγRIIIb, а ингибирующий Fcγ-рецептор человека включает в себя FcγRIIb. Данный подход описан, например, в PCT-публикации WO 00/42072 авторства Presta. Кроме того, сайты связывания на IgG1 человека для FcγRI, FcγRII, FcγRIII и FcRn были картированы, и были описаны варианты с улучшенным связыванием (см. Shields et al., J. Biol. Chem. 276:6591-6604, 2001). Была описана оптимизация Fc-опосредованных эффекторных функций моноклональных антител, как, например, увеличение функции ADCC/ADCP (см. Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691). Мутации, которые способны усиливать функцию ADCC/ADCP, включают в себя одну или несколько мутаций, выбранных из G236A, S239D, F243L, P247I, D280H, K290S, R292P, S298A, S298D, S298V, Y300L, V305I, A330L, I332E, E333A, K334A, A339D, A339Q, A339T и P396L (все положения согласно нумерации EU).

Fc-участки также могут быть модифицированы для увеличения способности CD19-связывающей молекулы опосредовать ADCC и/или ADCP, например, посредством модификации одной или нескольких аминокислот с увеличением аффинности CD19-связывающей молекулы к активирующему рецептору, который, как правило, не будет распознаваться исходной CD19-связывающей молекулой, такого как FcαRI. Данный подход описан, например, в Borrok et al., 2015, mAbs. 7(4):743-751.

Соответственно, в определенных аспектах CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут содержать Fc-домены с измененной эффекторной функцией, такой как, без ограничения, связывание с Fc-рецепторами, такими как FcRn или лейкоцитарные рецепторы (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.1), связывание с комплементом (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.2), модифицированной архитектурой дисульфидных связей (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.3) или измененными паттернами гликозилирования (например, как описано выше или в разделе 7.4.1.4). Fc-домены также можно изменять таким образом, чтобы они содержали модификации, которые улучшают технологичность получения асимметричных CD19-связывающих молекул, например, посредством обеспечения возможности гетеродимеризации, которая заключается в предпочтительном спаривании неидентичных Fc-участков по сравнению с идентичными Fc-участками. Гетеродимеризация позволяет получать CD19-связывающие молекулы, в которых различные ABM соединены друг с другом посредством Fc-домена, содержащего Fc-участки, которые отличаются по последовательности. Примеры стратегий гетеродимеризации проиллюстрированы на примере в разделе 7.4.1.5 (и в его подразделах).

Следует понимать, что любые модификации, описанные в разделах 7.4.1.1-7.4.1.5, можно комбинировать любым подходящим образом для достижения необходимых функциональных свойств и/или комбинировать с другими модификациями для изменения свойств CD19-связывающих молекул. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен IgG1, имеющий мута-

цию в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332 (нумерация согласно EU). Например, CD19-связывающая молекула может содержать последовательность IgG1 под SEQ ID NO: 1109 с мутацией в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332.

Fc-домены с измененным связыванием FcR.

Fc-домены CD19-связывающих молекул способны демонстрировать измененное связывание с одним или несколькими Fc-рецепторами (FcR) по сравнению с соответствующим нативным иммуноглобулином. Связывание с любым конкретным Fc-рецептором может быть увеличенным или уменьшенным. В одном варианте осуществления Fc-домен содержит одну или несколько модификаций, которые изменяют его профиль связывания с Fc-рецепторами.

Клетки человека могут экспрессировать ряд мембраносвязанных FcR, выбранных из FcαR, FcεR, FcγR, FcRn и гликановых рецепторов. Некоторые клетки также способны к экспрессии растворимого FcR (эктодомена) (Fridman et al., 1993, J Leukocyte Biology 54: 504-512). FcγR могут дополнительно подразделяться по аффинности связывания IgG (высокая/низкая) и биологическому эффекту (активирующие/ингибирующие). Общепризнанно, что FcγRI человека представляет собой единственный рецептор с "высокой аффинностью", тогда как все остальные считаются рецепторами с аффинностью от средней до низкой. FcγRIIb представляет собой единственный рецептор с "ингибирующими" функциональными свойствами благодаря своему внутриклеточному ITIM-мотиву, тогда как все остальные считаются "активирующими" рецепторами благодаря ITAM-мотивам или спариванию с общей γ-цепью FcγR. FcγRIIIb также уникален тем, что, хотя он и является активирующим, он ассоциирует с клеткой посредством GPI-якоря. В целом, у людей экспрессируются шесть "стандартных" FcγR: FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIc, FcγRIIIa и FcγRIIIb. В дополнение к этим последовательностям существует большое количество последовательностей или аллотипических вариантов, распространенных в этих семействах. Было обнаружено, что некоторые из них имеют важное функциональное значение и поэтому иногда считаются самостоятельными подтипами рецепторов. Примеры включают $FcγRIIa^{H134R}$, $FcγRIIb^{I190T}$, $FcγRIIIa^{F158V}$, $FcγRIIIb^{NA1}$, $FcγRIIIb^{NA2}$ и $FcγRIII^{SH}$. Было показано, что каждая последовательность рецептора имеет различные значения аффинности для 4 подклассов IgG: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (Bruhns, 1993, Blood 113:3716-3725). Другие виды имеют несколько иные количества и функциональные свойства FcγR, при этом мышиная система является на сегодняшний день наиболее хорошо изученной и содержит 4 FcγR: FcγRI, FcγRIIb, FcγRIII, FcγRIV (Bruhns, 2012, Blood 119:5640-5649). FcγRI человека на клетках обычно считается "занятым" мономерным IgG при нормальных условиях в сыворотке крови вследствие его аффинности к IgG1/IgG3/IgG4 (приблизительно 10^{-8} M) и концентрации этих IgG в сыворотке крови (приблизительно 10 мг/мл). Следовательно, клетки, несущие FcγRI на своей поверхности, считаются способными к "скринингу" их антигенного окружения или "отбору образцов" из него опосредованно с помощью связанного полиспецифического IgG. Другие рецепторы, имеющие более низкие значения аффинности к подклассам IgG (в диапазоне от приблизительно 10^{-5} до 10^{-7} M), обычно считаются "незанятыми". Следовательно, низкоаффинные рецепторы по своей природе чувствительны к выявлению иммунных комплексов, образованных при участии антител, и активации ими. Увеличенная плотность Fc в иммунных комплексах антител приводит к увеличению функциональной аффинности авидности связывания с низкоаффинным FcγR. Это было продемонстрировано in vitro с применением ряда способов (Shields et al., 2001, J Biol Chem 276(9):6591-6604; Lux et al., 2013, J Immunol 190:4315-4323). Это также считается одним из основных механизмов действия при применении антител к RhD для лечения ITP у людей (Crow, 2008, Transfusion Medicine Reviews 22:103-116).

Множество типов клеток экспрессируют множество типов FcγR, и поэтому связывание IgG или иммунного комплекса антител с клетками, несущими FcγR, может иметь множественные и сложные результаты в зависимости от биологического контекста. Говоря наиболее просто, клетки могут получать активирующий, ингибирующий либо смешанный сигнал. Это может приводить к таким событиям, как фагоцитоз (например, в случае с макрофагами и нейтрофилами), процессирование антигена (например, в случае с дендритными клетками), снижение продуцирования IgG (например, в случае с B-клетками) или дегрануляция (например, в случае с нейтрофилами, тучными клетками). Существуют данные, подтверждающие, что ингибирующий сигнал от FcγRIIb может преобладать над активирующими сигналами (Proulx, 2010, Clinical Immunology 135:422-429).

Существует ряд полезных замен в Fc, которые можно осуществлять для изменения связывания с одним или несколькими FcγR-рецепторами. Могут быть полезны замены, которые приводят к увеличению связывания, а также к уменьшению связывания. Например, известно, что увеличение связывания с FcγRIIIa обычно приводит к увеличению ADCC (антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности - клеточноопосредованной реакции, где неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют FcγR, распознают связанное антитело на клетке-мишени и впоследствии вызывают лизис клетки-мишени). Аналогичным образом, в некоторых обстоятельствах также может быть полезным

уменьшение связывания с FcγRIIb (ингибирующим рецептором). Аминокислотные замены, которые находят применение в настоящем изобретении, включают замены, перечисленные в US 2006/0024298 (в частности на фиг. 41), US 2006/0121032, US 2006/0235208, US 2007/0148170 и US 2019/0100587. Конкретные варианты, которые находят применение, включают без ограничения 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 243A, 243L, 264A, 264V, 299T, 265A/297A/329A, 265N/297D/329G и 265E/297Q/329S.

FcRn играет решающую роль при поддержании длительного периода полужизни IgG в сыворотке крови взрослых и детей. Рецептор связывает IgG в подкисленных везикулах (pH < 6,5), защищая молекулу IgG от разрушения и затем высвобождая ее в кровь при более высоком pH, составляющем 7,4.

FcRn отличается от лейкоцитарных Fc-рецепторов и вместе с этим имеет структурное сходство с молекулами MHC I класса. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из цепи β_2-микроглобулина, нековалентно присоединенной к мембраносвязанной цепи, которая содержит три внеклеточных домена. Один из этих доменов, содержащий углеводную цепь, вместе с β_2-микроглобулином взаимодействует с сайтом между CH2- и CH3-доменами Fc. Взаимодействие включает образование солевых мостиков с остатками гистидина в IgG, которые являются положительно заряженными при pH < 6,5. При более высоком pH остатки His теряют свои положительные заряды, взаимодействие FcRn-IgG ослабляется, и IgG диссоциирует.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, который связывается с FcRn человека.

В одном варианте осуществления Fc-домен содержит Fc-участки (например, один или два), содержащие остаток гистидина в положении 310 и в некоторых случаях также в положении 435. Эти остатки гистидина важны для связывания FcRn человека. В одном варианте осуществления остатки гистидина в положениях 310 и 435 представляют собой нативные остатки, т.е. положения 310 и 435 не являются модифицированными. В качестве альтернативы один или оба из этих остатков гистидина могут присутствовать в результате модификации.

CD19-связывающие молекулы могут содержать один или несколько Fc-участков, которые изменяют связывание Fc с FcRn. Изменение связывания может представлять собой увеличение связывания или уменьшение связывания.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором по меньшей мере один Fc-участок (и необязательно оба) содержит одну или несколько таких модификаций, при которых он связывается с FcRn с большей аффинностью и авидностью, чем соответствующий нативный иммуноглобулин.

Замены Fc, которые приводят к увеличению связывания с FcRn-рецептором и увеличению периода полужизни в сыворотке крови, описаны в US 2009/0163699, в том числе без ограничения 434S, 434A, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 436I или V/434S, 436V/428L и 259I/308F/428L.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 250 на остаток глутамина (T250Q).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина (M252Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 254 на остаток треонина (S254T).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты (T256E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 307 на остаток аланина (T307A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка треонина в положении 307 на остаток пролина (T307P).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток цистеина (V308C).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток фенилаланина (V308F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток пролина (V308P).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутамина в положении 311 на остаток аланина (Q311A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутамина в положении 311 на остаток аргинина (Q311R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 428 на остаток лейцина (M428L).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка гистидина в положении 433 на остаток лизина (H433K).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 434 на остаток фенилаланина (N434F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 434 на остаток тирозина (N434Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина, остатка серина в положении 254 на остаток треонина и остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты (M252Y/S254T/T256E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток пролина и остатка аспарагина в положении 434 на остаток тирозина (V308P/N434Y).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка метионина в положении 252 на остаток тирозина, остатка серина в положении 254 на остаток треонина, остатка треонина в положении 256 на остаток глутаминовой кислоты, остатка гистидина в положении 433 на остаток лизина и остатка аспарагина в положении 434 на остаток фенилаланина (M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для изменения связывания FcRn.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько таких модификаций, при которых Fc-домен связывается с FcRn с более низкой аффинностью и авидностью, чем соответствующий нативный иммуноглобулин.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит любой аминокислотный остаток, отличный от гистидина, в положении 310 и/или положении 435.

CD19-связывающая молекула может содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые приводят к увеличению его связывания с FcγRIIb. FcγRIIb является единственным ингибирующим рецептором у людей и единственным Fc-рецептором, обнаруживаемым на B-клетках.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка пролина в положении 238 на остаток аспарагиновой кислоты (P238D).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 258 на остаток аланина (E258A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток аланина (S267A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток глутаминовой кислоты (S267E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 328 на остаток фенилаланина (L328F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 258 на остаток аланина и остатка серина в положении 267 на остаток аланина (E258A/S267A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 267 на остаток глутаминовой кислоты и остатка лейцина в положении 328 на остаток фенилаланина (S267E/L328F).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для увеличения связывания FcγRIIb.

В одном варианте осуществления предусмотрены CD19-связывающие молекулы, содержащие Fc-домены, которые демонстрируют уменьшенное связывание с FcγR.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые приводят к уменьшению связывания Fc с FcγR.

Fc-домен может быть получен из IgG1.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина (L234A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 236 на остаток аргинина (G236R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 298 на остаток аланина (S298A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина

в положении 328 на остаток аргинина (L328R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина и остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L234A/L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка фенилаланина в положении 234 на остаток аланина и остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (F234A/L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 236 на остаток аргинина и остатка лейцина в положении 328 на остаток аргинина (G236R/L328R).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспартата в положении 265 на остаток аланина, остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина и остатка пролина в положении 329 на остаток аланина (D265A/N297A/P329A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспартата в положении 265 на остаток аспарагина, остатка аспарагина в положении 297 на остаток аспартата и остатка пролина в положении 329 на остаток глицина (D265N/N297D/P329G).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспартата в положении 265 на остаток глутамата, остатка аспарагина в положении 297 на остаток глутамина и остатка пролина в положении 329 на остаток серина (D265E/N297Q/P329S).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для уменьшения связывания FcγR.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые приводят к уменьшению связывания Fc с FcγRIIIa без влияния на связывание Fc с FcγRII.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка серина в положении 239 на остаток аланина (S239A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 269 на остаток аланина (E269A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глутаминовой кислоты в положении 293 на остаток аланина (E293A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка тирозина в положении 296 на остаток фенилаланина (Y296F).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 303 на остаток аланина (V303A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аланина в положении 327 на остаток глицина (A327G).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лизина в положении 338 на остаток аланина (K338A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка аспарагиновой кислоты в положении 376 на остаток аланина (D376A).

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для уменьшения связывания FcγRIIIa.

Варианты Fc-участков с уменьшенным связыванием с FcR могут называться "вариантами с устранением связывания с FcγR", "вариантами с подавлением связывания с FcγR" или вариантами "Fc с нокаутом (FcKO или KO)". Для некоторых путей терапевтического применения желательно снизить или устранить нормальное связывание Fc-домена с одним или несколькими или всеми из Fcγ-рецепторов (например, FcγR1, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa), чтобы избежать дополнительных механизмов действия. То есть, например, во многих вариантах осуществления, особенно при применении MBM, которые моновалентно связывают CD3, обычно желательно устранять связывание FcγRIIIa для элиминации или значительного снижения активности ADCC. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из Fc-участков MBM, описанных в данном документе, содержит один или несколько вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами. В некоторых вариантах осуществления оба Fc-участка содержат один или несколько вариантов с устранением связывания с Fcγ-рецепторами. Эти варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами показаны в таблице 3, и каждый из них может быть независимо и необязательно включен или исключен, причем в некоторых аспектах используют варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, выбранные из группы, состоящей из G236R/L328R, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G, E233P/L234V/L235A/G236del, D265A/N297A/P329A, D265N/N297D/P329G и D265E/N297Q/P329S ("del" означает делецию, например, G236del относится к делеции глицина в положении 236). Следует отметить, что в вариантах с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, упоминаемых в данном документе, устра-

нено связывание FcγR, но, как правило, не связывание FcRn.

Таблица 3
Варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами

Вариант	Вариант(варианты), продолжение
G236R	P329K
S239G	A330L
S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	D265A/N297A/P329A
L328R	D265N/N297D/P329G
P329A	D265E/N297Q/P329S
P329H	

В некоторых вариантах осуществления MBM по настоящему изобретению содержат первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок и/или второй Fc-участок могут содержать следующие мутации: E233P, L234V, L235A, G236del и S267K.

Fc-домен IgG1 человека характеризуется наиболее высокой степенью связывания с Fcγ-рецепторами и, таким образом, можно использовать варианты с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, когда константный домен (или Fc-домен) в остове гетеродимерного антитела представляет собой IgG1.

В качестве альтернативы или в дополнение к вариантам с устранением связывания с Fcγ-рецепторами в окружении IgG1, мутации в положении гликозилирования 297, например, замена остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q), способны, например, в значительной степени устранять связывание с FcγRIIIa. IgG2 и IgG4 человека характеризуются естественным сниженным связыванием с Fcγ-рецепторами, и, таким образом, эти остовы можно использовать с вариантами с устранением связывания с Fcγ-рецепторами или без них.

Fc-домены с измененным связыванием с комплементом.

CD19-связывающие молекулы могут содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций, которые изменяют связывание Fc с комплементом. Изменение связывания комплемента может представлять собой увеличение связывания или уменьшение связывания.

В одном варианте осуществления Fc-участок содержит одну или несколько модификаций, которые приводят к уменьшению его связывания с C1q. Инициация классического пути активации системы комплемента начинается со связывания гексамерного белка C1q с CH2-доменом IgG и IgM, связанных с антигеном.

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка содержат одну или несколько модификаций для уменьшения связывания Fc с C1q.

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 234 на остаток аланина (L234A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток аланина (L235A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лейцина в положении 235 на остаток глутаминовой кислоты (L235E).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка глицина в положении 237 на остаток аланина (G237A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка лизина в положении 322 на остаток аланина (K322A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка пролина

в положении 331 на остаток аланина (P331A).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка пролина в положении 331 на остаток серина (P331S).

В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен, полученный из IgG4. IgG4 по своей природе характеризуется более низким профилем активации комплемента, чем IgG1, но также более слабым связыванием FcγR. Таким образом, в одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-домен IgG4 и также содержит одну или несколько модификаций, которые приводят к увеличению связывания FcγR.

Следует понимать, что любые перечисленные выше модификации можно комбинировать для снижения связывания C1q.

Fc-домены с измененной архитектурой дисульфидных связей.

CD19-связывающая молекула может содержать Fc-домен, содержащий одну или несколько модификаций для образования и/или удаления остатка цистеина. Остатки цистеина играют важную роль в самопроизвольной сборке полиспецифических связывающих молекул на основе Fc посредством образования дисульфидных мостиков между отдельными парами полипептидных мономеров. Таким образом, посредством изменения количества и/или положения остатков цистеина возможно модифицировать структуру CD19-связывающей молекулы для получения белка с улучшенными терапевтическими свойствами.

CD19-связывающая молекула по настоящему изобретению может содержать Fc-домен, в котором один или оба Fc-участка, например, оба Fc-участка, содержат остаток цистеина в положении 309. В одном варианте осуществления остаток цистеина в положении 309 образован посредством модификации, например, в случае с Fc-доменом, полученным из IgG1, остаток лейцина в положении 309 заменен на остаток цистеина (L309C), в случае с Fc-доменом, полученным из IgG2, остаток валина в положении 309 заменен на остаток цистеина (V309C).

В одном варианте осуществления Fc-участок модифицирован посредством замены остатка валина в положении 308 на остаток цистеина (V308C).

В одном варианте осуществления две дисульфидные связи в шарнирном участке удалены посредством осуществления мутации последовательности CPPC центрального шарнирного участка (SEQ ID NO: 55) по типу замены на SPPS (SEQ ID NO: 56).

Fc-домены с измененным гликозилированием.

В определенных аспектах предусмотрены CD19-связывающие молекулы с улучшенной технологичностью получения, которые содержат меньше сайтов гликозилирования, чем соответствующий иммуноглобулин. Такие белки характеризуются менее сложными паттернами посттрансляционного гликозилирования, и, таким образом, их изготовление является более простым и менее дорогостоящим.

В одном варианте осуществления сайт гликозилирования в CH2-домене удален посредством замены остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина (N297A) или остаток глутамина (N297Q). В дополнение к улучшенной технологичности получения эти агликозилированные мутантные варианты также характеризуются сниженным связыванием FcγR, как описано в данном документе выше.

В некоторых вариантах осуществления может быть получена CD19-связывающая молекула, которая характеризуется измененным типом гликозилирования, такая как гипофукозилированное антитело, содержащее сниженные количества фукозильных остатков, или антитело, характеризующееся увеличенным содержанием структур с остатком GlcNAc в точках ветвления. Было продемонстрировано, что такие измененные паттерны гликозилирования увеличивают способность антител к ADCC. Такие модификации углеводов можно осуществлять, например, посредством экспрессии CD19-связывающей молекулы в клетке-хозяине с измененным аппаратом гликозилирования. Клетки с измененным аппаратом гликозилирования были описаны в уровне техники, и их можно применять в качестве клеток-хозяев, в которых экспрессируются CD19-связывающие молекулы, за счет чего обеспечивается получение CD19-связывающих молекул с измененным гликозилированием. Например, в EP 1176195 авторства Hang et al. описывается линия клеток с функциональным нарушением гена FUT8, который кодирует фукозилтрансферазу, благодаря чему антитела, которые экспрессируются в такой линии клеток, проявляют гипофукозилирование. В PCT-публикации WO 03/035835 авторства Presta описывается вариант линии клеток CHO - клетки Lecl3 со сниженной способностью к присоединению фукозы к Asn(297)-связанным углеводам, что также приводит к гипофукозилированию антител, которые экспрессируются в такой клетке-хозяине (см. также Shields et al., 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740). В PCT-публикации WO 99/54342 авторства Umana et al. описываются линии клеток, сконструированные так, что они экспрессируют гликозилтрансферазы, модифицирующие гликопротеины (например, бета-(1,4)-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы III (GnTIII)), благодаря чему антитела, которые экспрессируются в сконструированных линиях клеток, демонстрируют повышенное содержание структур с остатком GlcNAc в точках ветвления, что приводит к увеличению активности ADCC у антител (см. также Umana et al., Nat. Biotech. 17:176-180, 1999).

Гетеродимеризация Fc.

Множество форматов полиспецифических молекул подразумевают димеризацию между двумя Fc-участками, которые, в отличие от нативного иммуноглобулина, функционально связаны с неидентичными антигенсвязывающими доменами (или их частями, например, VH или VH-CH1 в Fab). Ненадлежащая гетеродимеризация двух Fc-участков с образованием Fc-домена всегда была препятствием для увеличения выхода необходимых полиспецифических молекул и представляет трудности для очистки. Множество подходов, доступных в данной области техники, можно применять для усиления димеризации Fc-участков, которые могут присутствовать в CD19-связывающих молекулах (и в частности в MBM по настоящему изобретению), например, как раскрыто в EP 1870459A1; патенте США № 5582996; патенте США № 5731168; патенте США № 5910573; патенте США № 5932448; патенте США № 6833441; патенте США № 7183076; публикации заявки на патент США № 2006204493A1 и PCT-публикации № WO 2009/089004A1.

В настоящем изобретении предусмотрены CD19-связывающие молекулы, содержащие гетеродимеры Fc, т.е. Fc-домены, содержащие гетерологичные неидентичные Fc-участки. Стратегии гетеродимеризации применяют для усиления димеризации Fc-участков, функционально связанных с разными ABM (или их частями, например, VH или VH-CH1 в Fab), и снижения димеризации Fc-участков, функционально связанных с одним и тем же ABM или его частью. Как правило, каждый Fc-участок в гетеродимере Fc содержит CH3-домен антитела. CH3-домены получают из константного участка антитела любого изотипа, класса или подкласса, а в некоторых случаях класса IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), как описано в предыдущем разделе.

Как правило, MBM содержат другие фрагменты антител в дополнение к CH3-доменам, такие как CH1-домены, CH2-домены, шарнирный домен, VH-домен(домены), VL-домен(домены), CDR и/или антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления два гетерополипептида представляют собой две тяжелые цепи, образующие биспецифические или полиспецифические молекулы. Гетеродимеризация двух различных тяжелых цепей в CH3-доменах приводит к образованию необходимых антитела или антителоподобной молекулы, тогда как гомодимеризация идентичных тяжелых цепей приводит к снижению выхода необходимых антитела или молекулы. В иллюстративном варианте осуществления две или более гетерополипептидные цепи содержат две цепи, содержащие CH3-домены и образующие молекулы в любом из форматов полиспецифических молекул, описанных в настоящем изобретении выше. В одном варианте осуществления две гетерополипептидные цепи, содержащие CH3-домены, содержат модификации, которые способствуют гетеродимерной ассоциации полипептидов по сравнению с немодифицированными цепями. Различные примеры стратегий модификации представлены ниже в табл. 4 и разделах 7.4.1.5.1-7.4.1.5.7.

Таблица 4
Стратегии гетеродимеризации Fc

№	Стратегия	CH3-домен 1	CH3-домен 2	Литературные источники
Fc 1	"Выступы во впадины" (Y-T)	T366Y	Y407T	Ridgway et al., 1996, Protein Eng 9:617-21
Fc 2	"Выступы во впадины" (CW-CSAV)	S354C, T366W	Y349C, T366S, L368A, Y407V	Atwell et al., 1997, J Mol Biol. 270(1):26-35; Merchant et al., 1998, Nat Biotechnol 16:677-681
Fc 3	HA-TF	S364H, F405A	Y349T, T394F	Moore et al., 2011, MAbs 3(6):546-57
Fc 4	ZW1 (VYAV-VLLW)	T350V, L351Y, F405A, Y407V	T350V, T366L, K392L, T394W	Von Kreudenstein et al., 2013, MAbs 5:646-54
Fc 5	Пары зарядов в CH3 (DD-KK)	K392D, K409D	E356K, D399K	Gunasekaran et al., 2010, J Biol Chem 285:19637-46
Fc 6	Пары зарядов в шарнирном участке IgG1 и CH3 (EEE-RRR)	IgG1: D221E, P228E, L368E	IgG1: D221R, P228R, K409R	Strop et al., 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 7	Пары зарядов в шарнирном участке IgG2 и CH3 (EEE-RRRR)	IgG2: C223E, P228E, L368E	IgG2: C223R, E225R, P228R, K409R	Strop et al., 2012, J Mol Biol 420:204-19
Fc 8	EW-RVT	K360E, K409W,	Q347R, D399V, F405T	Choi et al., 2013, Mol Cancer Ther 12:2748-59
Fc 9	EW-RVTS-S	K360E, K409W, Y349C	Q347R, D399V, F405T, S354C	Choi et al., 2015, Mol Immunol 65:377-83
Fc 10	Biclonic	366K (+351K)	351D или E или D в 349, 368, 349 или 349+355	Geuijen et al., 2014, Journal of Clinical Oncology 32:suppl:560

Fc 11	DuoBody (L-R)	F405L	K409R	Labrijn et al., 2013, Proc Natl Acad Sci USA 110:5145-50
Fc 12	SEEDbody	Химерная форма IgG/A	Химерная форма IgG/A	Davis et al., 2010, Protein Eng Des Sel 23:195-202
Fc 13	BEAT	Остатки из области контакта TCRα	Остатки из области контакта TCRβ	Moretti et al., 2013, BMC Proceedings 7(Suppl 6):O9
Fc 14	7.8.60 (DMA-RRVV)	K360D, D399M, Y407A	E345R, Q347R, T366V, K409V	Leaver-Fey et al., Structure 24:641-51
Fc 15	20.8.34 (SYMV-GDQA)	Y349S, K370Y, T366M, K409V	E356G, E357D, S364Q, Y407A	Leaver-Fey et al., Structure 24:641-51
Fc 16	Асимметричный вариант 12757	Отсутствует	Отсутствует	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 17	Асимметричный вариант 12758	L368D, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 18	Асимметричный вариант 12759	L368D, K370S	S364K, E357L	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 19	Асимметричный вариант 12760	L368D, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 20	Асимметричный вариант 12761	T411E, K360E, Q362E	D401K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 21	Асимметричный вариант 12496	L368E, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 22	Асимметричный вариант 12511	K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 23	Асимметричный вариант 12840	L368E, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 24	Асимметричный вариант 12841	K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 25	Асимметричный вариант 12894	L368E, K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 26	Асимметричный вариант 12895	K370S	S364K	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 27	Асимметричный вариант 12896	L368E, K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 28	Асимметричный вариант 12901	K370S	S364K, E357Q	Фигура 34 в US 2016/0355600
Fc 29	pI_ISO(-)	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, DEL447		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 30	pI_(-)_изостерический_A	N208D, Q295E, N384D, Q418E, N421D		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 31	pI_(-)_изостерический_B	N208D, Q295E, Q418E, N421D		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 32	pI_ISO(+RR)	Q196K, I199T, P217R, P228R, N276K		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 33	pI_ISO(+)	Q196K, I199T, N276K		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 34	pI_(+)_изостерический_A	E269Q, E272Q, E283Q, E357Q,		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 35	pI_(+)_изостерический_B	E269Q, E272Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 36	pI_(+)_изостерический_E269Q, E272Q	E269Q, E272Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 37	pI_(+)_изостерический_E269Q, E283Q	E269Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600

Fc 38	pI_(+)_изостерический_E272Q, E283Q	E272Q, E283Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 39	pI_(+)_изостерический_E269Q	E269Q		Фигура 31 в US 2016/0355600
Fc 40	Гетеродимеризация	F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 41	Гетеродимеризация	S364D	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 42	Гетеродимеризация	S364E	L368K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 43	Гетеродимеризация	S364E	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 44	Гетеродимеризация	S364F	K370G	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 45	Гетеродимеризация	S364H	Y349K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 46	Гетеродимеризация	S364H	Y349T	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 47	Гетеродимеризация	S364Y	K370G	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 48	Гетеродимеризация	T411K	K370E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 49	Гетеродимеризация	V397S, F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 50	Гетеродимеризация	K370R, T411K	K370E, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 51	Гетеродимеризация	L351E, S364D	Y349K, L351K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 52	Гетеродимеризация	L351E, S364E	Y349K, L351K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 53	Гетеродимеризация	L351E, T366D	L351K, T366K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 54	Гетеродимеризация	P395T, V397S, F405A	T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 55	Гетеродимеризация	S364D, K370G	S364Y, K370R	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 56	Гетеродимеризация	S364D, T394F	Y349K, F405A	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 57	Гетеродимеризация	S364E, F405A	Y349K, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 58	Гетеродимеризация	S364E, F405S	Y349K, T394Y	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 59	Гетеродимеризация	S364E, T411E	Y349K, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 60	Гетеродимеризация	S364H, D401K	Y349T, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 61	Гетеродимеризация	S364H, F405A	Y349T, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 62	Гетеродимеризация	S364H, T394F	Y349T, F405A	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 63	Гетеродимеризация	Y349C, S364E	Y349K, S354C	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 64	Гетеродимеризация	L351E, S364D, F405A	Y349K, L351K, T394F	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 65	Гетеродимеризация	L351K, S364H, D401K	Y349T, L351E, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 66	Гетеродимеризация	S364E, T411E, F405A	Y349K, T394F, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 67	Гетеродимеризация	S364H, D401K, F405A	Y349T, T394F, T411E	Фигура 30A в US 2016/0355600

Fc 68	Гетеродимеризация	S364H, F405A, T411E	Y349T, T394F, D401K	Фигура 30A в US 2016/0355600
Fc 69	Гетеродимеризация	T411E, K360E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 70	Гетеродимеризация	T411E, Q362E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 71	Гетеродимеризация	T411E, Q347R	D401K, K360D	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 72	Гетеродимеризация	T411E, Q347R	D401K, K360E	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 73	Гетеродимеризация	T411E, K360	D401K, Q347K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 74	Гетеродимеризация	T411E, K360D	D401K, Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 75	Гетеродимеризация	T411E, K360E	D401K, Q347K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 76	Гетеродимеризация	T411E, K360E	D401K, Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 77	Гетеродимеризация	T411E, S364K	D401K, K370S	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 78	Гетеродимеризация	T411E, K370S	D401K, S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 79	Гетеродимеризация	Q347E	E357Q	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 80	Гетеродимеризация	Q347E	E357Q, Q362K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 81	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 82	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 83	Гетеродимеризация	K360D, Q362E	Q347R, D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 84	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	Q347R	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 85	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 86	Гетеродимеризация	K360E, Q362E	Q347R, D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 87	Гетеродимеризация	Q362E, N390D	D401K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 88	Гетеродимеризация	Q347E, K360D	D401N	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 89	Гетеродимеризация	K360D	Q347R, N390K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 90	Гетеродимеризация	K360D	N390K, D401N	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 91	Гетеродимеризация	K360E	Y349H	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 92	Гетеродимеризация	K370S, Q347E	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 93	Гетеродимеризация	K370S, E357L	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 94	Гетеродимеризация	K370S, E357Q	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 95	Гетеродимеризация	K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 96	Гетеродимеризация	K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30C в US 2016/0355600
Fc 97	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600

Fc 98	Гетеродимеризация	L368D, K370S, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 99	Гетеродимеризация	L368D, K370S, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 100	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 101	Гетеродимеризация	L368D, K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 102	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 103	Гетеродимеризация	L368E, K370S, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 104	Гетеродимеризация	L368E, K370S, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 105	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 106	Гетеродимеризация	L368E, K370S, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 107	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 108	Гетеродимеризация	L368D, K370T, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 109	Гетеродимеризация	L368D, K370T, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 110	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 111	Гетеродимеризация	L368D, K370T, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 112	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 113	Гетеродимеризация	L368E, K370T, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 114	Гетеродимеризация	L368E, K370T, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 115	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E, E357L	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 116	Гетеродимеризация	L368E, K370T, Q347E, E357Q	S364K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 117	Гетеродимеризация	T411E, Q362E	D401K, T411K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 118	Гетеродимеризация	T411E, N390D	D401K, T411K	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 119	Гетеродимеризация	T411E, Q362E	D401R, T411R	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 120	Гетеродимеризация	T411E, N390D	D401R, T411R	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 121	Гетеродимеризация	Y407T	T366Y	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 122	Гетеродимеризация	F405A	T394W	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 123	Гетеродимеризация	T366Y, F405A	T394W, Y407T	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 124	Гетеродимеризация	T366S, L368A, Y407V	T366W	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 125	Гетеродимеризация	T366S, L368A, Y407V, Y349C	T366W, S354C	Фигура 30D в US 2016/0355600
Fc 126	Гетеродимеризация	K392D, K409D	E356K, D399K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 127	Гетеродимеризация	K370D, K392D, K409D	E356K, E357K, D399K	Фигура 30E в US 2016/0355600

Fc 128	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, P217R, P228R, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 129	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E, K447	Q196K, L99T, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 130	Гетеродимеризация	N384S, K392N, V397M, Q419E	N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 131	Гетеродимеризация	D221E, P228E, L368E	D221R, P228R, K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 132	Гетеродимеризация	C220E, P228E, L368E	C220R, E224R, P228R, K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 133	Гетеродимеризация	F405L	K409R	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 134	Гетеродимеризация	T366I, K392M, T394W	F405A, Y407V	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 135	Гетеродимеризация	T366V, K409F	L351Y, Y407A	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 136	Гетеродимеризация	T366A, K392E, K409F, T411E	D399R, S400R, Y407A	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 137	Гетеродимеризация	L351K	L351E	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 138	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, L199T, P217R, P228R, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 139	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K247Q, R355Q, Q419E, K447	Q196K, I199T, N276K	Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 140	Гетеродимеризация	I199T, N203D, K274Q, R355Q, N384S, K392N, V397M, Q419E DEL447		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 141	Гетеродимеризация	N208D, Q295E N384D, Q418E N421D		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 142	Гетеродимеризация	N208D, Q295E Q418E, N421D		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 143	Гетеродимеризация	Q196K, I199T P217R, P228R N276K		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 144	Гетеродимеризация	Q196K, I199T N276K		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 145	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q E283Q, E357Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 146	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q E283Q,		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 147	Гетеродимеризация	E269Q, E272Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 148	Гетеродимеризация	E269Q, E283Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 149	Гетеродимеризация	E272Q, E283Q		Фигура 30E в US 2016/0355600
Fc 150	Гетеродимеризация	E269Q		Фигура 30E в US 2016/0355600

Иллюстративные пары гетерологичных неидентичных последовательностей Fc, которые могут спариваться с образованием гетеродимера Fc и которые могут быть включены в CD19-связывающие моле-

кулы по настоящему описанию, включают (i) SEQ ID NO: 1106 и SEQ ID NO: 1107, а также (ii) SEQ ID NO: 1106 и SEQ ID NO: 1108.

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPS REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1106).

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1107).

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1108).

Fc-участок, имеющий аминокислотную последовательность под одним из SEQ ID NO: 1106-1108, может быть модифицирован для включения одной или нескольких замен, описанных в разделе 7.4.1 (включая его подразделы), например, для включения замены(замен), соответствующей(соответствующих) варианту с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, представленному в табл. 3. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит Fc-участок, имеющий аминокислотную последовательность под одним из SEQ ID NO: 1106-1108 с мутацией в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332 (нумерация согласно EU), например, с мутацией(мутациями), описанной(описанными) в разделе 7.4.1 (включая его подразделы). Например, CD19-связывающая молекула может содержать Fc-участок, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1106 с мутацией в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, и/или Fc-участок, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1107 с мутацией в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, и/или Fc-участок, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1108 с мутацией в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332.

Стерические варианты.

CD19-связывающие молекулы могут содержать одну или несколько, например, множество, модификаций в одном или нескольких константных доменах Fc-домена, например, в CH3-доменах. В одном примере CD19-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит два полипептида, каждый из которых содержит константный домен тяжелой цепи антитела, например, CH2- или CH3-домен. В одном примере два константных домена тяжелой цепи, например, CH2- или CH3-домены CD19-связывающей молекулы, содержат одну или несколько модификаций, которые обеспечивают возможность гетеродимерной ассоциации между двумя цепями. В одном аспекте одна или несколько модификаций расположены в CH2-доменах двух тяжелых цепей. В одном аспекте одна или несколько модификаций расположены в CH3-доменах по меньшей мере двух полипептидов CD19-связывающей молекулы.

Один механизм гетеродимеризации Fc обычно называется "выступы и впадины" или "выступы во впадины". Эти термины относятся к аминокислотным мутациям, которые создают стерические влияния, способствующие образованию гетеродимеров Fc вместо гомодимеров Fc, как описано, например, в Ridgway et al., 1996, Protein Engineering 9(7):617; Atwell et al., 1997, J. Mol. Biol. 270:26; патенте США № 8216805. Мутации типа "выступ во впадину" можно комбинировать с другими стратегиями для улучшения гетеродимеризации.

В одном аспекте одна или несколько модификаций в первом полипептиде CD19-связывающей молекулы, содержащем константный домен тяжелой цепи, могут образовывать "выступ", и одна или несколько модификаций во втором полипептиде CD19-связывающей молекулы образуют "впадину", так что гетеродимеризация полипептида CD19-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи, приводит к тому, что "выступ" вступает в контакт (например, взаимодействует, например, CH2-домен первого полипептида взаимодействует с CH2-доменом второго полипептида, или CH3-домен первого полипептида взаимодействует с CH3-доменом второго полипептида) с "впадиной". "Выступ" выступает над областью контакта первого полипептида CD19-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи, и поэтому способен располагаться в компенсирующей "впадине" в области контакта со вторым полипептидом CD19-связывающей молекулы, содержащим константный домен тяжелой цепи, чтобы таким образом стабилизировать гетеромультимер и, таким образом, способствовать, например, образованию гетеромультимера вместо образования гомомультимера. Выступ может существовать в исходной области контакта или может быть введен синтетически (например, посредством изменения нуклеиновой кислоты, кодирующей область контакта). Вводимыми остатками для образования выступа обычно являются встречающиеся в природе аминокислотные остатки, и они могут быть

выбраны из аргинина (R), фенилаланина (F), тирозина (Y) и триптофана (W). В некоторых случаях выбирают триптофан и тирозин. В одном варианте осуществления исходный остаток для образования выпячивания имеет небольшой объем боковой цепи, такой как у аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, глицина, серина, треонина или валина.

"Впадина" содержит по меньшей мере одну боковую цепь аминокислоты, которая углублена в область контакта второго полипептида CD19-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи и, следовательно, создает условия для размещения соответствующего "выступа" на прилегающей области контакта первого полипептида CD19-связывающей молекулы, содержащего константный домен тяжелой цепи. Впадина может существовать в исходной области контакта или может быть введена синтетически (например, посредством изменения нуклеиновой кислоты, кодирующей область контакта). Вводимыми остатками для образования впадины обычно являются встречающиеся в природе аминокислотные остатки, и они в некоторых вариантах осуществления выбраны из аланина (A), серина (S), треонина (T) и валина (V). В одном варианте осуществления аминокислотный остаток представляет собой серин, аланин или треонин. В другом варианте осущес,твления исходный остаток для образования впадины имеет большой объем боковой цепи, такой как у тирозина, аргинина, фенилаланина или триптофана.

В одном варианте осуществления первый CH3-домен модифицирован по остатку 366, 405 или 407 с образованием либо "выступа", либо "впадины" (как описано выше), и второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицирован по остатку 407, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 366, остатку 394, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 405, или остатку 366, если в первом CH3-домене модифицирован остаток 407, с образованием "впадины" или "выступа", комплементарных "выступу" или "впадине" первого CH3-домена.

В другом варианте осуществления первый CH3-домен модифицирован по остатку 366, и второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицирован по остаткам 366, 368 и/или 407 с образованием "впадины" или "выступа", комплементарных "выступу" или "впадине" первого CH3-домена. В одном варианте осуществления в ходе модификации в первом CH3-домене вводится остаток тирозина (Y) в положении 366. В одном варианте осуществления модификация в первом CH3 представляет собой T366Y. В одном варианте осуществления в ходе модификации в первом CH3-домене вводится остаток триптофана (W) в положении 366. В одном варианте осуществления модификация в первом CH3 представляет собой T366W. В некоторых вариантах осуществления модификация во втором CH3-домене, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, модифицированным в положении 366 (например, имеющим тирозин (Y) или триптофан (W), введенный в положение 366, например, содержащим модификацию T366Y или T366W), включает в себя модификацию в положении 366, модификацию в положении 368 и модификацию в положении 407. В некоторых вариантах осуществления в ходе модификации в положении 366 вводится остаток серина (S), в ходе модификации в положении 368 вводится аланин (A), и в ходе модификации в положении 407 вводится валин (V). В некоторых вариантах осуществления модификации включают в себя T366S, L368A и Y407V. В одном варианте осуществления первый CH3-домен полиспецифической молекулы содержит модификацию T366Y, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит модификации T366S, L368A и Y407V, или наоборот. В одном варианте осуществления первый CH3-домен полиспецифической молекулы содержит модификацию T366W, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит модификации T366S, L368A и Y407V, или наоборот.

Дополнительные стерические или "асимметричные" (например, типа "выступ во впадину") модификации описаны в PCT-публикации № WO 2014/145806 (например, на фигуре 3, фигуре 4 и фигуре 12 в WO 2014/145806), PCT-публикации № WO 2014/110601 и PCT-публикациях № WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 и WO 2016/182751. Пример KIH-варианта содержит первый константный домен цепи, содержащий модификации L368D и K370S, спаренный со вторым константным доменом цепи, содержащим модификации S364K и E357Q.

Дополнительные пары модификаций типа "выступ во впадину", подходящие для применения в любой из CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению, дополнительно описаны, например, в WO1996/027011 и Merchant et al., 1998, Nat. Biotechnol., 16:677-681.

В дополнительных вариантах осуществления CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что введение пары остатков цистеина, способной к образованию дисульфидной связи, обеспечивает стабильность гетеродимеризующихся CD19-связывающих молекул, например, MBM, содержащих спаренные CH3-домены. В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354, а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349. В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354 (например, содержит модификацию S354C) и тирозин (Y) в положении 366 (например, содержит модификацию T366Y), а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349 (например, содержит модификацию Y349C), серин в положении 366 (например, содержит модификацию T366S), аланин в положении 368 (например, содержит модификацию

L368A) и валин в положении 407 (например, содержит модификацию Y407V). В некоторых вариантах осуществления первый CH3-домен содержит цистеин в положении 354 (например, содержит модификацию S354C) и триптофан (W) в положении 366 (например, содержит модификацию T366W), а второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом, содержит цистеин в положении 349 (например, содержит модификацию Y349C), серин в положении 366 (например, содержит модификацию T366S), аланин в положении 368 (например, содержит модификацию L368A) и валин в положении 407 (например, содержит модификацию Y407V).

Дополнительный механизм, который находит применение при получении гетеродимеров, иногда называют "направленным электростатическим взаимодействием", как описано в Gunasekaran et al., 2010, J. Biol. Chem. 285(25):19637. Это иногда упоминается в данном документе как "пары зарядов". В данном варианте осуществления используют электростатические силы для обеспечения асимметрии образования в сторону гетеродимеризации. Как будет понятно специалисту в данной области, они могут также оказывать влияние на pI и, следовательно, на очистку, и поэтому в некоторых случаях также могут рассматриваться pI-варианты. Однако поскольку их создавали для усиления гетеродимеризации и не использовали в качестве инструментов для очистки, их классифицируют как "стерические варианты". Они включают без ограничения D221E/P228E/L368E в паре с D221R/P228R/K409R и C220E/P228E/368E в паре с C220R/E224R/P228R/K409R.

Представлены дополнительные варианты, которые можно комбинировать с другими вариантами, необязательно и независимо в любом количестве, такие как pI-варианты, описанные в данном документе, или другие стерические варианты, которые показаны на фигуре 37 в US 2012/0149876.

В некоторых вариантах осуществления стерические варианты, описанные в данном документе, могут быть необязательно и независимо включены в любой pI-вариант (или другие варианты, такие как варианты Fc, варианты FcRn) в одном или обоих Fc-участках и могут быть независимо и необязательно включены или исключены из CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению.

Список подходящих асимметричных вариантов представлен в табл. 5, где показаны некоторые пары, особенно практически ценные во многих вариантах осуществления. Особенно применимыми во многих вариантах осуществления являются пары наборов, в том числе без ограничения S364K/E357Q : L368D/K370S; L368D/K370S : S364K; L368E/K370S : S364K; T411T/E360E/Q362E : D401K; L368D/K370S : S364K/E357L и K370S : S364K/E357Q. С точки зрения номенклатуры пара "S364K/E357Q : L368D/K370S" означает, что один из Fc-участков имеет двойной набор вариантов S364K/E357Q, а другой имеет двойной набор вариантов L368D/K370S.

Таблица 5
Иллюстративные асимметричные варианты

Fc-участок 1	Fc-участок 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E

S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/ K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/ K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R/ N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	

E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W

T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/ K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/N384S/ K392N/V397M/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/ K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/P217R/P228R /N276K
I199T/N203D/K247Q/R355Q/Q419E/ K447_	Q196K/I199T/N276K
I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447	
N208D Q295E N384D Q418E N421D	
Q295E N384D Q418E N421D	
N208D Q295E Q418E N421D	
Q295E Q418E N421D	
Q196K I199T P217R P228R N276K	
Q196K I199T N276K	
E269Q E272Q E283Q E357Q	
E269Q E272Q E283Q	
E269Q E272Q	
E269Q E283Q	
E272Q E283Q	
E269Q	

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: L368D и K370S, а второй Fc-участок содержит следующие мутации: S364K и E357Q. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: S364K и E357Q, а второй Fc-участок содержит следующие мутации: L368D и K370S.

Альтернативные выступы и впадины: гетеродимеризация IgG.

Гетеродимеризацию полипептидных цепей CD19-связывающей молекулы, содержащих спаренные CH3-домены, можно увеличить посредством введения одной или нескольких модификаций в CH3-домен, который получен из антитела класса IgG1. В одном варианте осуществления модификации включают в себя модификацию K409R в одном CH3-домене в паре с модификацией F405L во втором CH3-домене. Дополнительные модификации также или в качестве альтернативы можно осуществлять в положениях 366, 368, 370, 399, 405, 407 и 409. В некоторых случаях гетеродимеризацию полипептидов, содержащих такие модификации, осуществляют в восстанавливающих условиях, например, в 10-100 мМ 2-MEA (например, в 25, 50 или 100 мМ 2-MEA) в течение 1-10, например, 1,5-5, например, 5 ч при 25-37°C, например, 25°C или 37°C.

Аминокислотные замены, описанные в данном документе, можно вводить в CH3-домены с применением методик, которые широко известны (см., например, McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman et al., 1983, DNA, 2:183).

Стратегия гетеродимеризации IgG дополнительно описана, например, в WO 2008/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном разделе, CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина, как описано в разделе 7.4.1.3.

pI-варианты (варианты с измененной изоэлектрической точкой).

В целом, как будет понятно специалисту в данной области, существуют две общие категории pI-вариантов: те, которые увеличивают pI белка (щелочные изменения) и те, которые уменьшают pI белка (кислые изменения). Как описано в данном документе, можно осуществлять все комбинации этих вари-

антов: один Fc-участок может представлять собой Fc-участок дикого типа или представлять собой вариант, который не демонстрирует pI, значительно отличающуюся от дикого типа, а другой может быть либо более щелочным, либо более кислым. В качестве альтернативы изменяют каждый Fc-участок - один на более щелочной, а другой на более кислый.

Иллюстративные комбинации pI-вариантов показаны в табл. 6. Как описано в данном документе и показано в табл. 6, эти изменения показаны относительно IgG1, но все изотипы можно изменить таким образом, а также гибриды изотипов. В случае, когда константный домен тяжелой цепи получен из IgG2-4, можно также использовать R133E и R133Q.

Таблица 6
Иллюстративные комбинации pI-вариантов

Вариант константного участка	Замены
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_изостерический_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_изостерический_A-только Fc	Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_изостерический_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_(-)_изостерический_B-только Fc	Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_изостерический_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_изостерический_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_изостерический_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_изостерический_E269Q	E269Q

В одном варианте осуществления, например, в форматах, показанных на фиг. 1B-1W, фиг. 1Y-1AH, фиг. 2B-2L и фиг. 2N-2V, комбинация pI-вариантов содержит один Fc-участок (отрицательная Fab-сторона), содержащий варианты 208D/295E/384D/418E/421D (N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, если рассматривать относительно IgG1 человека), и второй Fc-участок (положительная scFv-сторона), содержащий положительно заряженный линкер для scFv, например, L36 (описанный в разделе 7.4.3). Однако, как будет понятно специалисту в данной области, первый Fc-участок содержит CH1-домен, в том числе положение 208. Соответственно, в конструкциях, которые не содержат CH1-домен (например, для MBM, в которых не используется CH1-домен в качестве одного из доменов, например, в формате, изображенном на фиг. 2K), набор отрицательных pI-вариантов Fc может включать варианты 295E/384D/418E/421D (Q295E/N384D/Q418E/N421D, если рассматривать относительно IgG1 человека).

В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит набор замен из табл. 6, а второй Fc-участок соединен с заряженным линкером (например, выбранным из линкеров, описанных в разделе 7.4.3).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула по настоящему изобретению содержит первый Fc-участок и второй Fc-участок. В некоторых вариантах осуществления первый Fc-участок содержит следующие мутации: N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D. В некоторых вариантах осуществления второй Fc-участок содержит следующие мутации: N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D.

Изотипические варианты.

Кроме того, многие варианты осуществления настоящего изобретения основываются на "импорте" pI-аминокислот в определенных положениях из одного изотипа IgG в другой, за счет чего обеспечивается снижение или устранение возможности введения нежелательной иммуногенности в варианты. Некоторые из них показаны на фигуре 21 в публикации заявки на патент США № 2014/0370013. То есть IgG1 является распространенным изотипом для терапевтических антител по множеству причин, включая высокую эффекторную функцию. Однако константный участок тяжелой цепи IgG1 характеризуется более высокой pI, чем у IgG2 (8,10 по сравнению с 7,31). Посредством введения остатков IgG2 в определенные положения в остов IgG1 pI полученного Fc-участка понижается (или увеличивается), и дополнительно проявляется более длительный период полужизни в сыворотке крови. Например, IgG1 содержит глицин (pI 5,97) в положении 137, а IgG2 содержит глутаминовую кислоту (pI 3,22); импорт глутаминовой кислоты будет влиять на pI получаемого белка. Как описано ниже, обычно требуется ряд аминокислотных замен, чтобы оказывать значительное влияние на pI варианта антитела. Однако следует отметить, как обсуждается ниже, что даже изменения в молекулах IgG2 позволяют увеличить период полужизни в сыворотке крови.

В других вариантах осуществления осуществляют неизотипические аминокислотные замены для снижения общего зарядового состояния получаемого белка (например, посредством замены аминокислоты с более высокой pI на аминокислоту с более низкой pI) либо для обеспечения приспособлений струк-

туры в целях стабильности, как дополнительно описано ниже.

Кроме того, посредством pI-конструирования константных доменов как тяжелой, так и легкой цепей CD19-связывающей молекулы, содержащей два полуантитела, можно увидеть значительные изменения в каждом полуантителе. Наличие pI двух полуантител, отличающихся на по меньшей мере 0,5, может позволить провести разделение с помощью ионообменной хроматографии или изоэлектрического фокусирования или других способов, чувствительных к изоэлектрической точке.

Расчет pI.

Значение pI полуантитела, содержащего Fc-участок и ABM или цепь ABM, может зависеть от pI варианта константного домена тяжелой цепи и pI полного полуантитела, включая вариант константного домена тяжелой цепи и ABM или цепь ABM. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изменение pI рассчитывают по варианту константного домена тяжелой цепи, используя диаграмму на фиг. 19 из публикации заявки на патент США № 2014/0370013. Как обсуждается в данном документе, выбор полуантитела для конструирования обычно определяется собственной pI полуантител. В качестве альтернативы можно сравнить pI каждого полуантитела.

pI-варианты, которые также придают лучшее связывание FcRn in vivo.

В случае, когда pI-вариант уменьшает pI Fc-участка, он может обладать дополнительным преимуществом в виде улучшения удержания в сыворотке крови in vivo.

Считается, что pI-варианты Fc-участков обеспечивают более длительные периоды полужизни антигенсвязывающих молекул in vivo, поскольку связывание с FcRn при pH 6 в эндосоме приводит к секвестрации Fc (Ghetie and Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598). Затем Fc возвращается из эндосомального компартмента на поверхность клетки. После того, как компартмент открывается во внеклеточное пространство, более высокий pH ~ 7,4 индуцирует высвобождение Fc обратно в кровь. Dall' Acqua и соавт. показали, что у мышей мутантные варианты Fc с увеличенным связыванием FcRn при pH 6 и pH 7,4 фактически имели сниженные концентрации в сыворотке крови и такой же период полужизни, как у Fc дикого типа (Dall' Acqua et al, 2002, J. Immunol. 169:5171-5180). Считается, что увеличенная аффинность Fc к FcRn при pH 7,4 препятствует высвобождению Fc обратно в кровь. Следовательно, мутации Fc, которые увеличивают период полужизни Fc in vivo, в идеальном случае увеличивают связывание FcRn при более низком pH, в то же время обеспечивая возможность высвобождения Fc при более высоком pH. Аминокислота гистидин изменяет свое зарядовое состояние в диапазоне pH 6,0-7,4. Поэтому неудивительно обнаруживать остатки His в важных положениях в комплексе Fc/FcRn.

Было высказано предположение, что антитела с вариабельными участками, которые характеризуются более низкими значениями изоэлектрических точек, также могут иметь более длительные периоды полужизни в сыворотке крови (Igawa et al., 2010, PEDS. 23(5): 385-392). Однако механизм этого явления все еще слабо понятен. Более того, вариабельные участки различаются от антитела к антителу. Варианты константных участков со сниженным значением pI и увеличенным периодом полужизни обеспечили бы более модульный подход к улучшению фармакокинетических свойств CD19-связывающих молекул, описанных в данном документе.

Полярный мостик.

Гетеродимеризацию полипептидных цепей CD19-связывающих молекул, например, MBM, содержащих Fc-домен, можно увеличивать посредством введения модификаций на основе рациональной идеи "образования полярного мостика", который необходим для того, чтобы остатки в области контакта двух полипептидных цепей взаимодействовали с остатками, имеющими сходные (или дополняющие) физические свойства в гетеродимерной конфигурации, и в то же время с остатками с другими физическими свойствами в гомодимерной конфигурации. В частности, эти модификации сконструированы таким образом, чтобы при образовании гетеродимера полярные остатки взаимодействовали с полярными остатками, а гидрофобные остатки при этом взаимодействовали с гидрофобными остатками. В отличие от этого, при образовании гомодимера остатки модифицируют таким образом, чтобы полярные остатки взаимодействовали с гидрофобными остатками. Благоприятные взаимодействия в гетеродимерной конфигурации и неблагоприятные взаимодействия в гомодимерной конфигурации совместно повышают вероятность того, что Fc-участки будут образовывать гетеродимеры вместо образования гомодимеров.

В иллюстративном варианте осуществления вышеуказанные модификации вводят в одно или несколько положений с остатками 364, 368, 399, 405, 409 и 411 CH3-домена.

В некоторых вариантах осуществления одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из S364L, T366V, L368Q, N399K, F405S, K409F и R411K, вводят в один из двух CH3-доменов. Одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из Y407F, K409Q и T411N, можно вводить во второй CH3-домен.

В другом варианте осуществления одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из S364L, T366V, L368Q, D399K, F405S, K409F и T411K, вводят в один CH3-домен, тогда как одну или несколько модификаций, выбранных из группы, состоящей из Y407F, K409Q и T411D, вводят во второй CH3-домен.

В одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток треонина в положении 366 одного CH3-домена заменен на валин, тогда как исходный остаток тирозина в положении 407 другого

CH3-домена заменен на фенилаланин.

В другом иллюстративном варианте осуществления исходный остаток серина в положении 364 одного CH3-домена заменен на лейцин, тогда как исходный остаток лейцина в положении 368 того же CH3-домена заменен на глутамин.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток фенилаланина в положении 405 одного CH3-домена заменен на серин, а исходный остаток лизина в положении 409 этого CH3-домена заменен на фенилаланин, тогда как исходный остаток лизина в положении 409 другого CH3-домена заменен на глутамин.

В еще одном иллюстративном варианте осуществления исходный остаток аспарагиновой кислоты в положении 399 одного CH3-домена заменен на лизин, а исходный остаток треонина в положении 411 того же CH3-домена заменен на лизин, тогда как исходный остаток треонина в положении 411 другого CH3-домена заменен на аспарагиновую кислоту.

Аминокислотные замены, описанные в данном документе, можно вводить в CH3-домены с применением методик, которые широко известны (см., например, McPherson, ed., 1991, Directed Mutagenesis: a Practical Approach; Adelman et al., 1983, DNA, 2:183). Стратегия полярного мостика описывается, например, в WO 2006/106905, WO 2009/089004 и Gunasekaran et al., 2010, JBC 285:19637-19646.

Дополнительные модификации типа полярных мостиков описаны, например, в PCT-публикации № WO 2014/145806 (например, на фигуре 6 в WO 2014/145806), PCT-публикации № WO 2014/110601 и PCT-публикациях № WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196 и WO 2016/182751. Пример варианта с полярным мостиком содержит константный домен цепи, содержащий модификации N208D, Q295E, N384D, Q418E и N421D.

В любом из вариантов осуществления, описанных в данном документе, CH3-домены могут быть дополнительно модифицированы с введением пары остатков цистеина, как описано в разделе 7.4.1.3.

Дополнительные стратегии для усиления гетеродимеризации описаны, например, в WO 2016/105450, WO 2016/086186, WO 2016/086189, WO 2016/086196, WO 2016/141378, WO 2014/145806 и WO 2014/110601. Любую из стратегий можно использовать в CD19-связывающей молекуле, описанной в данном документе.

Комбинация вариантов гетеродимеризации и других вариантов Fc.

Как будет понятно специалисту в данной области, все перечисленные варианты гетеродимеризации (включая асимметричные и/или pI-варианты) можно необязательно и независимо комбинировать любым способом, при условии, что Fc-участки Fc-домена сохраняют свою способность к димеризации. Кроме того, все эти варианты можно комбинировать в любом из форматов гетеродимеризации.

В случае с pI-вариантами при том, что варианты осуществления, находящие конкретное применение, показаны в таблице 6, можно создавать другие комбинации, следуя основному правилу изменения разницы pI между двумя Fc-участками в гетеродимере Fc для облегчения очистки.

Кроме того, любые из вариантов гетеродимеризации - асимметричных и pI - также независимо и необязательно комбинируют с вариантами Fc с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, вариантами Fc, вариантами FcRn, как в общем описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления конкретная комбинация асимметричных и pI-вариантов, которая находит применение в настоящем изобретении, представляет собой T366S/L368A/Y407V: T366W (необязательно включая мостиковую дисульфидную связь, T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C), при этом один Fc-участок содержит Q295E/N384D/Q418E/N481D, а другой содержит положительно заряженный линкер для scFv (если формат включает scFv-домен). Как будет понятно специалисту в данной области, варианты типа "выступы во впадины" не изменяют pI и, таким образом, могут использоваться в любом из Fc-участков в гетеродимере Fc.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй Fc-участки, которые находят применение в настоящем изобретении, содержат аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S, где первый и/или второй Fc-участки содержат замены варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами 233P/L234V/L235A/G236del/S267K, и первый и/или второй Fc-участок содержат замены pI-варианта N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D (pI_(-)_изостерический_A).

Шарнирные участки.

CD19-связывающие молекулы могут также содержать шарнирные участки, например, соединяющие антигенсвязывающий домен с Fc-участком. Шарнирный участок может представлять собой нативный или модифицированный шарнирный участок. Шарнирные участки, как правило, находятся на N-концах Fc-участков.

Нативный шарнирный участок представляет собой шарнирный участок, который обычно будет находиться между Fab- и Fc-доменами встречающегося в природе антитела. Модифицированный шарнирный участок представляет собой любой шарнирный участок, который отличается по длине и/или составу от нативного шарнирного участка. Такие шарнирные участки могут включать в себя шарнирные участки из других видов, такие как шарнирные участки человека, мыши, крысы, кролика, акулы, свиньи, хомяка, верблюда, ламы или козы. Другие модифицированные шарнирные участки могут содержать полный

шарнирный участок, полученный из антитела класса или подкласса, отличающегося от класса или подкласса Fc-участка тяжелой цепи. В качестве альтернативы модифицированный шарнирный участок может содержать часть природного шарнирного участка или повторяющееся звено, в котором каждое звено в повторе получено из природного шарнирного участка. В качестве дополнительной альтернативы природный шарнирный участок можно изменять посредством превращения одного или нескольких остатков цистеина или других остатков в нейтральные остатки, такие как серин или аланин, или посредством превращения подходящим образом размещенных остатков в остатки цистеина. С помощью этого количество остатков цистеина в шарнирном участке может быть увеличено или уменьшено. Данный подход дополнительно описывается в патенте США № 5677425 авторства Bodmer et al. Изменение количества остатков цистеина в шарнирном участке может, например, облегчать сборку легких и тяжелых цепей или приводить к увеличению или уменьшению стабильности CD19-связывающей молекулы. Другие модифицированные шарнирные участки могут быть полностью синтетическими и могут быть сконструированы таким образом, чтобы они обладали необходимыми свойствами, такими как длина, содержание остатков цистеина в составе и гибкость.

Ряд модифицированных шарнирных участков был описан, например, в патентах США № 5677425, WO 9915549, WO 2005003170, WO 2005003169, WO 2005003170, WO 9825971 и WO 2005003171.

Примеры подходящих последовательностей шарнирных участков показаны в табл. 7.

Таблица 7

Последовательности шарнирных участков

Название шарнирного участка	Описание шарнирного участка	Последовательность шарнирного участка	SEQ ID NO:
H1	IgA1 человека	VPSTPPTPSPSTPPTPSPS	57
H2	IgA2 человека	VPPPPP	58
H3	IgD человека	ESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATT RN TGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTP	59
H4	IgG1 человека	EPKSCDKTHTCPPCP	60
H5	IgG2 человека	ERKCCVECPPCP	61
H6	IgG3 человека	ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP E PKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP	62
H7	IgG4 человека	ESKYGPPCPSCP	63
H8	IgG4(P) человека	ESKYGPPCPPCP	64
H9	Сконструированный вариант 1	CPPC	55
H10	Сконструированный вариант 2	CPSC	65
H11	Сконструированный вариант 3	CPRC	66
H12	Сконструированный вариант 4	SPPC	67
H13	Сконструированный вариант 5	CPPS	68
H14	Сконструированный вариант 6	SPPS	56
H15	Сконструированный вариант 7	DKTHTCAA	69
H16	Сконструированный вариант 8	DKTHTCPPCPA	70
H17	Сконструированный вариант 9	DKTHTCPPCPATCPPCPA	71
H18	Сконструированный вариант 10	DKTHTCPPCPATCPPCPATCPPCPA	72
H19	Сконструированный вариант 11	DKTHTCPPCPAGKPTLYNSLVMSDTAGTCY	73
H20	Сконструированный вариант 12	DKTHTCPPCPAGKPTHVNVSVVMAEVDGT CY	74
H21	Сконструированный вариант 13	DKTHTCCVECPPCPA	75
H22	Сконструированный вариант 14	DKTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPA	76
H23	Сконструированный	DKTHTCPSCPA	77

	вариант 15		

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи имеет интактный шарнирный участок на своем N-конце.

В одном варианте осуществления Fc-участок тяжелой цепи и шарнирный участок получены из IgG4, и шарнирный участок содержит модифицированную последовательность CPPC (SEQ ID NO: 55). Центральный шарнирный участок IgG4 человека содержит последовательность CPSC (SEQ ID NO: 65) в отличие от IgG1, который содержит последовательность CPPC (SEQ ID NO: 55). Остаток серина, присутствующий в последовательности IgG4, приводит к увеличению гибкости данного участка, и, следовательно, определенная доля молекул образует дисульфидные связи в пределах одной и той же белковой цепи (внутрицепочечную дисульфидную связь), а не образует мостик с другой тяжелой цепью в молекуле IgG с образованием межцепочечной дисульфидной связи. (Angel et al., 1993, Mol Immunol 30(1):105-108). Изменение остатка серина на пролин с получением той же последовательности центрального участка, что и у IgG1, обеспечивает возможность завершения образования межцепочечных дисульфидных связей в шарнирном участке IgG4, за счет чего обеспечивается снижение гетерогенности очищенного продукта. Этот измененный изотип называется IgG4P.

Линкеры для ABM.

В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрены CD19-связывающие молекулы, где два или более компонентов ABM (например, VH и VL scFv), два или более ABM или ABM и домен, отличный от ABM (например, домен димеризации, такой как Fc-участок), соединены друг с другом посредством пептидного линкера. Такие линкеры называются в данном документе "линкерами для ABM", в отличие от линкеров для ADC, применяемых для присоединения лекарственных средств к CD19-связывающим молекулам, как описано, например, в разделе 7.12.2.

Длина пептидного линкера может находиться в диапазоне от 2 аминокислот до 60 или более аминокислот, и в определенных аспектах длина пептидного линкера находится в диапазоне от 3 аминокислот до 50 аминокислот, от 4 до 30 аминокислот, от 5 до 25 аминокислот, от 10 до 25 аминокислот или от 12 до 20 аминокислот. В конкретных вариантах осуществления длина пептидного линкера составляет 2 аминокислоты, 3 аминокислоты, 4 аминокислоты, 5 аминокислот, 6 аминокислот, 7 аминокислот, 8 аминокислот, 9 аминокислот, 10 аминокислот, 11 аминокислот, 12 аминокислот, 13 аминокислот, 14 аминокислот, 15 аминокислот, 16 аминокислот, 17 аминокислот, 18 аминокислот, 19 аминокислот, 20 аминокислот, 21 аминокислоту, 22 аминокислоты, 23 аминокислоты, 24 аминокислоты, 25 аминокислот, 26 аминокислот, 27 аминокислот, 28 аминокислот, 29 аминокислот, 30 аминокислот, 31 аминокислоту, 32 аминокислоты, 33 аминокислоты, 34 аминокислоты, 35 аминокислот, 36 аминокислот, 37 аминокислот, 38 аминокислот, 39 аминокислот, 40 аминокислот, 41 аминокислоту, 42 аминокислоты, 43 аминокислоты, 44 аминокислоты, 45 аминокислот, 46 аминокислот, 47 аминокислот, 48 аминокислот, 49 аминокислот или 50 аминокислот.

Можно применять заряженные и/или гибкие линкеры.

Примеры гибких линкеров для ABM, которые можно применять в CD19-связывающих молекулах, включают линкеры, раскрытые в Chen et al., 2013, Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 и Klein et al., 2014, Protein Engineering, Design & Selection 27(10):325-330. Особенно применимым гибким линкером является (GGGGS)n (также называемый (G4S)n) (SEQ ID NO: 78). В некоторых вариантах осуществления n равняется любому числу между 1 и 10, т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10, или находится в любом диапазоне, ограниченном любыми двумя из вышеуказанных чисел, например, от 1 до 5, от 2 до 5, от 3 до 6, от 2 до 4, от 1 до 4 и т.д. и т.п.

Другие примеры линкеров для ABM, подходящих для применения в CD19-связывающих молекулах по настоящему изобретению, показаны в табл. 8 ниже.

Таблица 8
Последовательности линкеров для ABM

Название линкера	Последовательность линкера	SEQ ID NO:
L1	ADAAP	79
L2	ADAAPTVSIFP	80
L3	ADAAPTVSIFPP	81
L4	AKTTAP	82
L5	AKTTAPSVYPLAP	83
L6	AKTTPKLEEGEFSEARV	84
L7	AKTTPKLGG	85
L8	AKTTPP	86
L9	AKTTPPSVTPLAP	87
L10	ASTKGP	88
L11	ASTKGPSVFPLAP	89
L12	ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP	90
L13	EGKSSGSGSESKST	91

L14	GEGESGEGESGEGES	92
L15	GEGESGEGESGEGESGEGES	93
L16	GEGGSGEGGSGEGGS	94
L17	GENKVEYAPALMALS	95
L18	GGEGSGGEGSGGEGS	96
L19	GGGESGGEGSGEGGS	97
L20	GGGESGGGESGGGES	98
L21	$(GGGGS)_n$ (также называемый $(G4S)_n$), где n может равняться 1-10	99
L22	GGGGSGGGGS	100
L23	GGGGSGGGGSGGGGS	53
L24	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	101
L25	GGGKSGGGKSGGGKS	102
L26	GGGKSGGKGSGKGGS	103
L27	GGKGSGGKGSGGKGS	104
L28	GGSGG	105
L29	GGSGGGGSG	106
L30	GGSGGGGSGGGGS	107
L31	GHEAAAVMQVQYPAS	108
L32	GKGGSGKGGSGKGGS	109
L33	GKGKSGKGKSGKGKS	110
L34	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	111
L35	GKPGSGKPGSGKPGS	112
L36	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	113
L37	GPAKELTPLKEAKVS	114
L38	GSAGSAAGSGEF	115
L39	IRPRAIGGSKPRVA	116
L40	KESGSVSSEQLAQFRSLD	117
L41	KTTPKLEEGEFSEAR	118
L42	QPKAAP	119
L43	QPKAAPSVTLFPP	120
L44	$RADAAAA(G4S)_4$	121
L45	RADAAAAGGPGS	122
L46	RADAAP	123
L47	RADAAPTVS	124
L48	SAKTTP	125
L49	SAKTTPKLEEGEFSEARV	126
L50	SAKTTPKLGG	127
L51	STAGDTHLGGEDFD	128
L52	TVAAP	129
L53	TVAAPSVFIFPP	130
L54	TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP	131
L55	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	132
L56	PRGASKSGSASQTGSAPGS	133
L57	GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	134
L58	GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	135

В различных аспектах в настоящем изобретении предусмотрена CD19-связывающая молекула, которая содержит один или несколько линкеров для ABM. Длина каждого из линкеров для ABM может находиться в диапазоне от 2 аминокислот до 60 аминокислот, например, от 4 до 30 аминокислот, от 5 до 25 аминокислот, от 10 до 25 аминокислот или от 12 до 20 аминокислот, при этом линкер необязательно выбран из табл. 8 выше. В конкретных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит два, три, четыре, пять или шесть линкеров для ABM. Линкеры для ABM могут находиться в одной, двух, трех, четырех или даже более полипептидных цепях CD19-связывающей молекулы.

Конфигурации биспецифических связывающих молекул.

Иллюстративные конфигурации BBM показаны на фиг. 1. На фиг. 1A показаны компоненты конфигураций BBM, показанных на фиг. 1B-1AH. Каждый из доменов scFv, Fab, scFab, ABM на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, и Fc может иметь характеристики, описанные для этих компонентов в разделах 7.3 и 7.4. Компоненты конфигураций BBM, показанных на фиг. 1, могут быть ассоциированы друг с другом посредством любого из средств, описанных в разделах 7.3 и 7.4 (например, с помощью прямых связей, линкеров для ABM, дисульфидных связей, Fc-доменов, модифицированных для

взаимодействий типа "выступ во впадину", и т.д.). Ориентации и ассоциации различных компонентов, показанных на фиг. 1, являются исключительно иллюстративными; как будет понятно специалисту в данной области, другие ориентации и ассоциации могут быть подходящими (например, которые описаны в разделах 7.3 и 7.4).

BBM не ограничены конфигурациями, показанными на фиг. 1. Другие конфигурации, которые можно применять, известны специалистам в данной области. См., например, WO 2014/145806; WO 2017/124002; Liu et al., 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212; US 2016/0355600; Klein et al., 2016, MAbs 8(6):1010-20; и US 2017/0145116.

Иллюстративные бивалентные BBM.

BBM могут быть бивалентными, т.е. они имеют два антигенсвязывающих домена, один из которых связывает CD19 (ABM1), и один из которых связывает второй антиген-мишень (ABM2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные бивалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1B-1F.

Как изображено на фиг. 1B-1D, BBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит один ABM, и другое содержит один ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1B первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, и второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1C первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1D первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, и второе (или правое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

Как изображено на фиг. 1E-1F, бивалентная BBM может содержать два ABM, присоединенных к одному Fc-участку Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1E BBM содержит Fab, scFv и Fc-домен, где scFv расположен между Fab и Fc-доменом.

В варианте осуществления на фиг. 1F (конфигурация "одноплечевой scFv-mAb") BBM содержит Fab, scFv и Fc-домен, где Fab расположен между scFv и Fc-доменом.

В конфигурации, показанной на фиг. 1B-1F, каждый из X и Y представляет собой либо ABM1, либо ABM2, при условии, что BBM содержит один ABM1 и один ABM2. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена бивалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1B-1F, где X представляет собой ABM1, и Y представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "B1" для удобства). В настоящем изобретении также предусмотрена бивалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1B-1F, где X представляет собой ABM2, и Y представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "B2" для удобства).

Иллюстративные тривалентные BBM.

BBM могут быть тривалентными, т.е. они имеют три антигенсвязывающих домена, один или два из которых связывают CD19 (ABM1), и один или два из которых связывают второй антиген-мишень (ABM2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные тривалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1G-1Z.

Как изображено на фиг. 1G-1N, 1Q-1W, 1Y-1Z, BBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит два ABM, а другое содержит один ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1G первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1H первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1I первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1J первое (или левое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1K первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит два scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1L первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ас-

социированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1M первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1N первое (или левое) полуантитело содержит связывающий домен типа диатела и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Q первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1R первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1S первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и второй scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1T первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1U первое (или левое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1V первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1W первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Y первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1Z первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В качестве альтернативы, как изображено на фиг. 1O и 1P, тривалентная BBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит один полный ABM (Fab на фиг. 1O и 1P) и часть другого ABM (одно содержит VH, а другое содержит VL). Два полуантитела спарены посредством Fc-домена, благодаря чему VH и VL ассоциируют с образованием полного антигенсвязывающего Fv-домена.

BBM может быть одноцепочечной, как показано на фиг. 1X. BBM на фиг. 1X содержит три scFv-домена, соединенных посредством линкеров.

В конфигурации, показанной на фиг. 1G-1Z, каждый из X, Y и A представляет собой либо ABM1, либо ABM2, при условии, что BBM содержит по меньшей мере ABM1 и по меньшей мере один ABM2. Таким образом, тривалентные MBM будут содержать один или два ABM1 и один или два ABM2. В некоторых вариантах осуществления тривалентная BBM содержит два ABM1 и один ABM2. В других вариантах осуществления тривалентная BBM по настоящему изобретению содержит один ABM1 и два ABM2.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM1, Y представляет собой ABM1, и A представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "T1" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM1, Y представляет собой ABM2, и A представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "T2" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM2, Y представляет собой ABM1, и A представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "T3" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM1, Y представляет собой ABM2, и A представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "T4" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на

любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM2, Y представляет собой ABM1, и A представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "T5" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1G-1Z, где X представляет собой ABM2, Y представляет собой ABM2, и A представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "T6" для удобства).

Иллюстративные тетравалентные BBM.

BBM могут быть тетравалентными, т.е. они имеют четыре антигенсвязывающих домена, один, два или три из которых связывают CD19 (ABM1), и один, два или три из которых связывают второй антиген-мишень (ABM2), например, компонент комплекса TCR.

Иллюстративные тетравалентные конфигурации BBM показаны на фиг. 1AA-1AH.

Как изображено на фиг. 1AA-1AH, тетравалентная BBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит два полных ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 1AA первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AB первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AC первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AD первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и второй Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и второй Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AE первое (или левое) полуантитело содержит scFv, второй scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, второй scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AF первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AG первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 1AH первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В конфигурации, показанной на фиг. 1AA-1AH, каждый из X, Y, A и B представляет собой ABM1 или ABM2, хоть и не обязательно в таком порядке, при условии, что BBM содержит по меньшей мере один ABM1 и по меньшей мере один ABM2. Таким образом, тетравалентные ABM будут содержать один, два или три ABM1 и один, два или три ABM2. В некоторых вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит три ABM1 и один ABM2. В других вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит два ABM1 и два ABM2. В еще других вариантах осуществления тетравалентная BBM содержит один ABM1 и три ABM2.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где X представляет собой ABM1, и каждый из Y, A и B представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 1" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где Y представляет собой ABM1, и каждый из X, A и B представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 2" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где A представляет собой ABM1, и каждый из X, Y и B представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 3" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где B представляет собой ABM1, и каждый из X, Y и A представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv **4**" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из X и Y представляют собой ABM1, и оба из A и B представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 5" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из X и A представляют собой ABM1, и оба из Y и B представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 6" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на

любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из X и B представляют собой ABM1, и оба из Y и A представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 7" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из Y и A представляют собой ABM1, и оба из X и B представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 8" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из Y и B представляют собой ABM1, и оба из X и A представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 9" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где оба из A и B представляют собой ABM1, и оба из X и Y представляют собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 10" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где каждый из X, Y и A представляет собой ABM1, и B представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 11" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где каждый из X, Y и B представляет собой ABM1, и A представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 12" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где каждый из X, A и B представляет собой ABM1, и Y представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 13" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тетравалентная BBM, которая показана на любой из фиг. 1AA-1AH, где каждый из Y, A и B представляет собой ABM1, и X представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "Tv 14" для удобства).

Конфигурации триспецифических связывающих молекул.

Иллюстративные конфигурации TBM показаны на фиг. 2. На фиг. 2A показаны компоненты конфигураций TBM, показанных на фиг. 2B-1V. Каждый из scFv, Fab, ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc может иметь характеристики, описанные для этих компонентов в разделах 7.3 и 7.4. Компоненты конфигураций TBM, показанных на фиг. 2, могут быть ассоциированы друг с другом посредством любого из средств, описанных в разделах 7.3 и 7.4 (например, с помощью прямых связей, линкеров для ABM, дисульфидных связей, Fc-доменов, модифицированных для взаимодействий типа "выступ во впадину", и т.д.). Ориентации и ассоциации различных компонентов, показанных на фиг. 2, являются исключительно иллюстративными; как будет понятно специалисту в данной области, другие ориентации и ассоциации могут быть подходящими (например, которые описаны в разделах 7.3 и 7.4).

TBM не ограничены конфигурациями, показанными на фиг. 2. Другие конфигурации, которые можно применять, известны специалистам в данной области. См., например, WO 2014/145806; WO 2017/124002; Liu et al., 2017, Front Immunol. 8:38; Brinkmann & Kontermann, 2017, mAbs 9:2, 182-212; US 2016/0355600; Klein et al., 2016, MAbs 8(6):1010-20; и US 2017/0145116.

Иллюстративные тривалентные TBM.

TBM по настоящему изобретению могут быть тривалентными, т.е. они имеют три антигенсвязывающих домена, один из которых связывает CD19, один из которых связывает компонент комплекса TCR, и один из которых связывает либо CD2, либо TAA.

Иллюстративные тривалентные конфигурации TBM показаны на фиг. 2B-2P.

Как изображено на фиг. 2B-2K и 2N-2P, TBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит два ABM, а другое содержит один ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 2B первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2C первое (или левое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2D первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2E первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2F первое (или левое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2G первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2H первое (или левое) полуантитело содержит два Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2I первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2J первое (или левое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2K первое (или левое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и второй scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2N первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2O первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2P первое (или левое) полуантитело содержит Fab, ABM на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В качестве альтернативы, как изображено на фиг. 2L, тривалентная TBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит один полный ABM и часть другого ABM (одно содержит VH, а другое содержит VL). Два полуантитела спарены посредством Fc-домена, благодаря чему VH и VL ассоциируют с образованием полного антигенсвязывающего Fv-домена.

TBM может быть одноцепочечной, как показано на фиг. 2M. TBM на фиг. 2M содержит три scFv-домена, соединенных посредством линкеров.

В каждой из конфигураций, показанных на фиг. 2B-2P, каждый из доменов, обозначенных как X, Y и Z, представляет собой ABM1, ABM2 или ABM3, хоть и не обязательно в таком порядке. Другими словами, X может представлять собой ABM1, ABM2 или ABM3, Y может представлять собой ABM1, ABM2 или ABM3, а Z может представлять собой ABM1, ABM2 или ABM3, при условии, что TBM содержит один ABM1, один ABM2 и один ABM3.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM1, Y представляет собой ABM3, и Z представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "T1" для удобства).

В настоящем изобретении также предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM1, Y представляет собой ABM2, и Z представляет собой ABM3 (эта конфигурация ABM обозначена как "T2" для удобства).

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM3, Y представляет собой ABM1, и Z представляет собой ABM2 (эта конфигурация ABM обозначена как "T3" для удобства).

В настоящем изобретении еще дополнительно предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM3, Y представляет собой ABM2, и Z представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "T**4**" для удобства).

В настоящем изобретении еще дополнительно предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM2, Y представляет собой ABM1, и Z представляет собой ABM3 (эта конфигурация ABM обозначена как "T5" для удобства).

В настоящем изобретении еще дополнительно предусмотрена тривалентная TBM, которая показана на любой из фиг. 2B-2P, где X представляет собой ABM2, Y представляет собой ABM3, и Z представляет собой ABM1 (эта конфигурация ABM обозначена как "T6" для удобства).

Иллюстративные тетравалентные TBM.

TBM по настоящему изобретению могут быть тетравалентными, т.е. они имеют четыре антигенсвязывающих домена, один или два из которых связывают CD19, один или два из которых связывают компонент комплекса TCR, и один или два из которых связывают CD2 или TAA.

Иллюстративные тетравалентные конфигурации TBM показаны на фиг. 2Q-2S.

Как изображено на фиг. 2Q-2S, тетравалентная TBM может содержать два полуантитела, при этом каждое из них содержит два полных ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 2Q первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и

второй Fab, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и второй Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2R первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2S первое (или левое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит scFv, Fc-участок и Fab. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В конфигурации, показанной на фиг. 2Q-2S, каждый из X, Y, Z и A представляет собой ABM1, ABM2 или ABM3, хоть и не обязательно в таком порядке, при условии, что TBM содержит по меньшей мере один ABM1, по меньшей мере один ABM2 и по меньшей мере один ABM3. Таким образом, тетравалентные ABM будут содержать два ABM для одного из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA. В некоторых случаях тетравалентная TBM содержит два ABM для CD19.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены тетравалентные TBM, которые показаны на любой из фиг. 2Q-2S, где X, Y, Z и A представляют собой ABM, направленные на CD19, компонент комплекса TCR и CD2 или TAA, которые показаны в табл. 9.

Таблица 9
Варианты сочетания ABM в тетравалентных TBM

Тетравалентная конфигурация	X	Y	Z	A
Tv 1	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Tv 2	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Tv 3	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Tv 4	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Tv 5	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Tv 6	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Tv 7	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Tv 8	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Tv 9	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Tv 10	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Tv 11	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Tv 12	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Tv 13	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Tv 14	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Tv 15	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Tv 16	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Tv 17	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Tv 18	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Tv 19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Tv 20	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Tv 21	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Tv 22	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Tv 23	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Tv 24	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19

Иллюстративные пентавалентные TBM.

TBM по настоящему изобретению могут быть пентавалентными, т.е. они имеют пять антигенсвязывающих доменов, один, два или три из которых связывают CD19, один, два или три из которых связывают компонент комплекса TCR, и один, два или три из которых связывают CD2 или TAA.

Иллюстративная пентавалентная конфигурация TBM показана на фиг. 2T.

Как изображено на фиг. 2T, пентавалентная TBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит два полных ABM, а другое из которых содержит один полный ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 2T первое (или левое) полуантитело содержит Fab, scFv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В конфигурации, показанной на фиг. 2T, каждый из X, Y, Z, A и B представляет собой ABM1, ABM2 или ABM3, хоть и не обязательно в таком порядке, при условии, что TBM содержит по меньшей мере один ABM1, один ABM2 и один ABM3. Таким образом, пентавалентные TBM могут содержать два ABM для двух из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA или три ABM для одного из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA. В некоторых случаях пентавалентная TBM содержит два

или три ABM для CD19. В некоторых вариантах осуществления пентавалентная TBM содержит три ABM1, один ABM2 и один ABM3.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрена пентавалентная TBM, которая показана на фиг. 2T, где X, Y, Z, A и B представляют собой ABM, направленные на CD19, компонент комплекса TCR и CD2 или TAA, которые показаны в табл. 10.

Таблица 10
Варианты сочетания ABM в пентавалентных TBM

Пентавалентная конфигурация	X	Y	Z	A	B
Pv 1	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 2	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 3	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 4	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 5	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 6	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Pv 7	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Pv 8	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Pv 9	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Pv 10	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Pv 11	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Pv 12	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Pv 13	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR
Pv 14	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Pv 15	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19
Pv 16	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Pv 17	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19
Pv 18	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Pv 19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19
Pv 20	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Pv 21	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR
Pv 22	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA
Pv 23	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Pv 24	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 25	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 26	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Pv 27	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 28	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 29	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Pv 30	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 31	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19
Pv 32	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Pv 33	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 34	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 35	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Pv 36	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 37	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 38	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Pv 39	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 40	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Pv 41	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Pv 42	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Pv 43	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Pv 44	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA
Pv 45	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Pv 46	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Pv 47	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19
Pv 48	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Pv 49	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Pv 50	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19

Pv 51	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Pv 52	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Pv 53	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Pv 54	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Pv 55	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 56	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 57	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Pv 58	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 59	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 60	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Pv 61	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 62	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Pv 63	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR
Pv 64	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 65	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 66	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR
Pv 67	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 68	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 69	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19
Pv 70	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 71	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Pv 72	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR
Pv 73	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Pv 74	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Pv 75	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19
Pv 76	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Pv 77	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Pv 78	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19
Pv 79	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Pv 80	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Pv 81	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR
Pv 82	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR
Pv 83	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR
Pv 84	CD19	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA
Pv 85	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	TCR
Pv 86	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Pv 87	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Pv 88	TCR	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Pv 89	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	TCR
Pv 90	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Pv 91	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Pv 92	TCR	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Pv 93	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	TCR
Pv 94	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Pv 95	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Pv 96	TCR	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Pv 97	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	CD19
Pv 98	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Pv 99	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Pv 100	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19

Иллюстративные гексавалентные TBM.

TBM по настоящему изобретению могут быть гексавалентными, т.е. они имеют шесть антигенсвязывающих доменов, один, два, три или четыре из которых связывают CD19, один, два, три или четыре из которых связывают компонент комплекса TCR, и один, два, три или четыре из которых связывают CD2 или TAA.

Иллюстративные гексавалентные конфигурации TBM показаны на фиг. 2U-2V.

Как изображено на фиг. 2U-2V, пентавалентная TBM может содержать два полуантитела, одно из которых содержит два полных ABM, а другое из которых содержит один полный ABM, и эти две половины спарены посредством Fc-домена.

В варианте осуществления на фиг. 2U первое (или левое) полуантитело содержит Fab, второй Fab, Fc-участок и scFv, а второе (или правое) полуантитело содержит Fab, второй Fab, Fc-участок и scFv. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В варианте осуществления на фиг. 2V первое (или левое) полуантитело содержит первый Fv, второй Fv, третий Fv и Fc-участок, а второе (или правое) полуантитело содержит первый Fv, второй Fv, третий Fv и Fc-участок. Первое и второе полуантитела ассоциированы посредством Fc-участков, образующих Fc-домен.

В конфигурации, показанной на фиг. 2U-2V, каждый из X, Y, Z, A, B и C представляет собой ABM1, ABM2 или ABM3, хоть и не обязательно в таком порядке, при условии, что TBM содержит по меньшей мере один ABM1, один ABM2 и один ABM3. Таким образом, гексавалентные TBM могут содержать (i) два ABM для каждого из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA, (ii) три ABM для одного из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA (iii) или четыре ABM для одного из CD19, компонента комплекса TCR и CD2 или TAA. Например, гексавалентный ABM может содержать три ABM для CD19, два ABM для CD2 или TAA и один ABM для компонента комплекса TCR. В качестве другого примера гексавалентный ABM может содержать три ABM для CD19, два ABM для компонента комплекса TCR и один ABM для CD2 или TAA. В некоторых случаях гексавалентная TBM содержит два, три или четыре ABM для CD19. В некоторых вариантах осуществления гексавалентная TBM содержит три ABM для CD19. В других вариантах осуществления гексавалентная TBM содержит четыре ABM для CD19.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены гексавалентные TBM, которые показаны на любой из фиг. 2U-2V, где X, Y, Z, A, B и C представляют собой ABM, направленные на CD19, компонент комплекса TCR и CD2 или TAA, которые показаны в табл. 11.

Таблица 11
Варианты сочетания ABM в гексавалентных TBM

Гексавалентная конфигурация	X	Y	Z	A	B	C
Hv 1	CD19	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 2	CD19	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 3	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 4	CD19	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 5	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 6	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 7	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 8	CD19	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 9	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 10	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 11	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 12	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 13	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR
Hv 14	CD19	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 15	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19
Hv 16	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 17	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19
Hv 18	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19
Hv 20	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Hv 21	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	CD19	TCR
Hv 22	TCR	CD19	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 23	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR	CD19
Hv 24	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 25	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19	CD19
Hv 26	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 27	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19	CD19
Hv 28	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Hv 29	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19	CD19

Hv 30	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	CD19
Hv 31	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR
Hv 32	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA
Hv 33	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 34	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 35	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 36	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 37	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 38	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 39	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 40	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 41	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 42	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 43	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 44	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 45	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 46	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 47	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 48	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 49	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 50	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 51	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 52	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 53	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 54	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 55	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 56	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 57	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 58	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 59	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 60	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 61	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 62	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 63	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 64	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 65	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 66	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 67	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 68	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 69	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 70	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 71	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 72	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или

						TAA
Hv 73	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 74	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 75	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 76	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 77	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 78	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 79	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR
Hv 80	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 81	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 82	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19
Hv 83	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 84	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 85	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19
Hv 86	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 87	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 88	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19
Hv 89	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Hv 90	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Hv 91	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 92	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 93	CD19	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 94	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 95	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 96	CD19	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 97	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Hv 98	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 99	CD19	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 100	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 101	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 102	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 103	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR
Hv 104	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 105	CD19	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 106	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR
Hv 107	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 108	CD19	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 109	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19
Hv 110	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 111	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 112	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR
Hv 113	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 114	CD19	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 115	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19
Hv 116	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 117	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 118	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19
Hv 119	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 120	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 121	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR	TCR
Hv 122	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR

Hv 123	TCR	CD19	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 124	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19	TCR
Hv 125	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 126	TCR	CD19	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 127	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR	CD19
Hv 128	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 129	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 130	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19	TCR
Hv 131	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 132	TCR	CD19	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 133	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR	CD19
Hv 134	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 135	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 136	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19	CD19
Hv 137	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 138	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 139	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19	TCR
Hv 140	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19	TCR
Hv 141	TCR	TCR	CD19	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 142	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR	CD19
Hv 143	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD19
Hv 144	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 145	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19	CD19
Hv 146	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD19
Hv 147	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 148	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19	CD19
Hv 149	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD19
Hv 150	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD19
Hv 151	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 152	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 153	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 154	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR
Hv 155	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA
Hv 156	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 157	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 158	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 159	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 160	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR
Hv 161	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA
Hv 162	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 163	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 164	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 165	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 166	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 167	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 168	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 169	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR

Hv 170	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 171	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 172	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 173	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 174	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 175	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 176	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 177	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 178	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 179	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 180	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 181	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 182	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 183	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 184	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR
Hv 185	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA
Hv 186	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 187	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 188	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 189	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 190	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 191	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 192	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 193	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Hv 194	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 195	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 196	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 197	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 198	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 199	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 200	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 201	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 202	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 203	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 204	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 205	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR
Hv 206	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 207	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 208	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 209	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 210	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA
Hv 211	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR
Hv 212	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 213	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA

Hv 214	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 215	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 216	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA
Hv 217	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19
Hv 218	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 219	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 220	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 221	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 222	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19
Hv 223	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR
Hv 224	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 225	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 226	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 227	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 228	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 229	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19
Hv 230	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 231	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 232	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 233	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 234	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 235	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19
Hv 236	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 237	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 238	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 239	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 240	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 241	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR
Hv 242	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 243	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 244	CD19	CD19	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 245	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	TCR
Hv 246	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 247	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 248	CD19	TCR	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 249	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	TCR
Hv 250	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 251	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 252	CD19	TCR	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 253	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	TCR
Hv 254	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Hv 255	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 256	CD19	TCR	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 257	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	CD19
Hv 258	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 259	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 260	CD19	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 261	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR	TCR
Hv 262	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 263	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR

Hv 264	TCR	CD19	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 265	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR	TCR
Hv 266	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 267	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 268	TCR	CD19	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 269	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19	TCR
Hv 270	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Hv 271	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 272	TCR	CD19	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 273	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	TCR	CD19
Hv 274	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 275	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 276	TCR	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 277	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR	TCR
Hv 278	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR	TCR
Hv 279	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 280	TCR	TCR	CD19	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 281	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19	TCR
Hv 282	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19	TCR
Hv 283	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 284	TCR	TCR	CD19	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 285	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	TCR	CD19
Hv 286	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	CD19
Hv 287	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 288	TCR	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	CD19
Hv 289	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19	TCR
Hv 290	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19	TCR
Hv 291	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19	TCR
Hv 292	TCR	TCR	TCR	CD19	CD19	CD2 или TAA
Hv 293	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	TCR	CD19
Hv 294	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	CD19
Hv 295	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	CD19
Hv 296	TCR	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	CD19
Hv 297	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	CD19	CD19
Hv 298	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	CD19
Hv 299	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	CD19
Hv 300	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	CD19
Hv 301	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	TCR
Hv 302	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR
Hv 303	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 304	CD19	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 305	CD19	TCR	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 306	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	TCR	TCR
Hv 307	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR
Hv 308	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 309	TCR	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR
Hv 310	TCR	CD19	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 311	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	TCR	TCR
Hv 312	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR	TCR
Hv 313	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR	TCR
Hv 314	TCR	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA	TCR

Hv 315	TCR	TCR	CD19	TCR	TCR	CD2 или TAA
Hv 316	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	TCR	TCR
Hv 317	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR	TCR
Hv 318	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR	TCR
Hv 319	TCR	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA	TCR
Hv 320	TCR	TCR	TCR	CD19	TCR	CD2 или TAA
Hv 321	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	CD19	TCR
Hv 322	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19	TCR
Hv 323	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19	TCR
Hv 324	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19	TCR
Hv 325	TCR	TCR	TCR	TCR	CD19	CD2 или TAA
Hv 326	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	TCR	CD19
Hv 327	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	TCR	CD19
Hv 328	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	TCR	CD19
Hv 329	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	TCR	CD19
Hv 330	TCR	TCR	TCR	TCR	CD2 или TAA	CD19

ABM для TCR.

MBM по настоящему изобретению содержат ABM, который специфично связывается с CD19, и ABM2, специфичный в отношении другого антигена. В BBM, TBM типа 1 и TBM типа 2 по настоящему изобретению ABM2 может связываться с компонентом комплекса TCR. TCR представляет собой стабилизированный дисульфидными связями заякоренный в мембране гетеродимерный белок, обычно состоящий из высоковариабельных альфа- (α-) и бета- (β-) цепей, которые экспрессируются в виде части комплекса с молекулами инвариантных цепей CD3. Т-клетки, экспрессирующие этот рецептор, называются α:β- (или αβ-) Т-клетками, хотя меньшая часть Т-клеток, называемая γδ-Т-клетками, экспрессирует альтернативный рецептор, образованный вариабельными гамма- (γ-) и дельта- (δ-) цепями.

В одном варианте осуществления MBM содержат ABM, который специфично связывается с CD3.

ABM для CD3.

MBM могут содержать ABM, который специфично связывается с CD3. Термин "CD3" относится к корецептору (или корецепторному комплексу, или полипептидной цепи корецепторного комплекса) Т-клеточного рецептора, представляющему собой кластер дифференцировки 3. Аминокислотные последовательности полипептидных цепей CD3 человека приведены в NCBI под номерами доступа P04234, P07766 и P09693. Белки CD3 также могут включать в себя варианты. Белки CD3 также могут включать в себя фрагменты. Белки CD3 также содержат посттрансляционные модификации аминокислотных последовательностей CD3. Посттрансляционные модификации включают без ограничения N- и O-связанное гликозилирование.

В некоторых вариантах осуществления MBM может содержать ABM, который представляет собой антитело к CD3 (например, как описано в US 2016/0355600, WO 2014/110601 и WO 2014/145806) или его антигенсвязывающий домен. Иллюстративные последовательности VH, VL и scFv для CD3, которые можно применять в MBM, приведены в табл. 12A.

Таблица 12A

Средства, связывающие CD3 - последовательности вариабельных доменов

Связывающий домен	Цепь	Последовательность	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQ GLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYCQQW SSNPFTFGSGTKLEIN	137
CD3-2	VH	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLK TEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	138
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-3	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSSGYTKYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSED	140

		SAVYYCARWQDYDVYFDYWGQGTTLTVSS	
	VL	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPKPW IYATSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSS NPPTFGGGTKLETK	141
CD3-4	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKQRPGQ GLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	136
	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWS SNPLTFGSGTKLEIN	142
CD3-5	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPED TGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	143
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGTKLQIT	144
CD3-6	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGTLVTVSS	145
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN WPPLTFGGGTKVEIK	146
CD3-7	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	147
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	148
CD3-8	VH	DIKLQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQG LEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSED SAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS	149
	VL	DIQLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKR WIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLISSMEAEDAATYYCQQWSS NPLTFGAGTKLELK	150
CD3-9	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFISRDDSKNSLYLQMNSLKT EDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	151
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALIGAQAEDEADYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	148
CD3-10	VH	EVKLLESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSQSILYLQMNNLK TEDTAMYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA	152
	VL	QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPDHL FTGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCAL WYSNLWVFGGGTKLTVL	139
CD3-11	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS	153
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPQRFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL	154
CD3-12	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS	155
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCV LWYSNRWVFGGGTKLTVL	156
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG	157

		GGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL	
CD3-13	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQ GLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKDRVTMTTDTSISTAYMELSRLRS DDTAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTLVTVSS	158
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMNWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGVPAHFRGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSN PFTFGQGTKVEIK	159
CD3-14	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGTMVTVSS	160
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	161
CD3-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	162
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTITGAQAEDEADYYC ALWYSNLWVFGGGTKLTVL	163
CD3-16	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
CD3-17	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
CD3-18	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPED TGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSS	143
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGT	168
CD3-19	VH	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKG LEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPED TGVYFCARYYDDHYSLDYWGQGTPVTVSS	169
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKR WIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSS NPFTFGQGT	168
CD3-20	VH	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKN LEWMGLINPYKGVSTYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSE DSAVYYCARSGYYGDSDWYFDVWGQGTTLTVFS	170
	VL	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKL LIYYTSRLHSGVPSKFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNT LPWTFAGGTKLEIK	171
CD3-21	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	172
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	173
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS	174

		NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALT LSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	
CD3-22	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	166
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	175
CD3-23	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	176
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKANNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	177
CD3-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSS	178
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDEYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	179
CD3-25	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSS	180
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDPYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	181
CD3-26	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSS	182
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFDYWGQGTLVTVSSGKPGSGKP GSGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNY ANWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISG	183

		AQPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	
CD3-27	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	184
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGKS PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGAQPEDEADYYCA LWYSNHWVFGGGTKLTVL	167
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCVRHGNFGDSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGKPGSGKPG SGKPGSGKPGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYA NWVQQKPGKSPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTISGA QPEDEADYYCALWYSNHWVFGGGTKLTVL	185
CD3-28	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	164
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	165
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANW VQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQP EDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGSHHHHHH	186
CD3-129	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSS	187
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC ALWYSNLWVFGGGTKLTVL	188
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGGKAALT LSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	189
CD3-130	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	190
	VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQA PRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVL	173
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKG LEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTS NYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALT LSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	191

Последовательности CDR для ряда средств, связывающих CD3, которые определены согласно схеме нумерации по Kabat (Kabat et al, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.), схеме нумерации по Chothia (Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol 273:927-948) и комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia, приведены в табл. 12B-12D соответственно.

Таблица 12B

Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающий домен	Цепь	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQ KFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYM	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237

		N					
CD3-2	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-3	VH	SYTMH	196	YINPSSGYTKYNQKFKD	216	WQDYDVYFDY	240
	VL	RASSSVSYMH	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241
CD3-4	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-6	VH	GYGMH	199	VIWYDGSKKYYVDSVKG	220	QMGYWHFDL	243
	VL	RASQSVSSYLA	200	DASNRAT	221	QQRSNWPPLT	244
CD3-7	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	222	VRHGNFGNSYVSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-8	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYAD	222	VRHGNFGNSYVSWFAY	245
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-10	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-11	VH	SYAMN	201	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWWAY	246
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-12	VH	KYAMN	203	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYISYWAY	248
	VL	GSSTGAVTSGNYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-13	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-15	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKD	214	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	RSSTGAVTTSNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-16	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		SNYAN					
CD3-17	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-18	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQ KVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	RYTMH	192	YINPSRGYTNYNQ KVKD	219	YYDDHYSLDY	251
	VL	SASSSVSYM N	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYTMN	205	LINPYKGVSTYNQ KFKD	225	SGYYGDSDWYF DV	252
	VL	RASQDIRNY LN	206	YTSRLH	226	QQGNTLPWT	253
CD3-21	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-22	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-23	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYY ADSVKG	227	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-24	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDEYVSW FAY	254
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-25	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDPYVSW FAY	255
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-26	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FDY	256
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-27	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-28	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-29	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-30	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-31	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		SNYAN					
CD3-32	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-33	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-34	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-35	VH	TYAMH	208	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-36	VH	TYAMS	207	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-37	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-38	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYYATY YADSVKG	228	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-39	VH	TYAMN	194	RIRSKANSYATYY ADSVKG	229	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-40	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATAY ADSVKG	230	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-41	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-42	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-43	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-44	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-45	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-46	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		SNYAN					
CD3-47	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-48	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-49	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-50	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-51	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGQSYVSW FAY	257
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-52	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-53	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FDY	258
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-54	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-55	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-56	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-57	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-58	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-59	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-60	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTS SNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-61	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTS	210	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		GHYAN					
CD3-62	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	DTNKRAP	231	ALWYSNLWV	239
CD3-63	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNNRAP	232	ALWYSNLWV	239
CD3-64	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAS	233	ALWYSNLWV	239
CD3-65	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTSNKHS	234	ALWYSNLWV	239
CD3-66	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-67	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-68	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-69	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-70	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-71	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-72	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-73	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	LLWYSNLWV	259
CD3-74	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-75	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-76	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTT	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		SNYAN					
CD3-77	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	KSSTGAVTT SNYAN	211	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-78	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-79	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-80	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-81	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-82	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-83	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-84	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-85	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-86	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-87	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-88	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-89	VH	TYAMN	194	RIRSKANNYATYY ADSVKG	227	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-90	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FDY	256
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-91	VH	TYAMS	207	RIRSKANNYATYY ADSVKG	227	HGNFGDSYVSW FDY	256
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

		SNYAN					
CD3-92	VH	TYAMN	194	RIRSNGGYSTYYADSVKG	235	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-93	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-94	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-95	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-96	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-97	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-98	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-99	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-100	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-101	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-102	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-103	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-104	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-105	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGDSYVSWFAY	249
	VL	GSSTGAVTTSNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-106	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYYADSVKG	223	HGNFGNSYVSWFAY	238
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

		SNYAN					
CD3-107	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-108	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-109	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-110	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-111	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-112	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-113	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-114	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-115	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-116	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-117	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-118	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-119	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-120	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-121	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250

		SNYAN					
CD3-122	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-123	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-124	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-125	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-126	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-127	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-128	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTT SNYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-129	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAH	260
	VL	GSSTGAVTS SNYAN	209	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-130	VH	TYAMN	194	RIRSKYNNYATYY ADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTT SNYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

Таблица 12C
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающий домен	Цепь	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-2	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-3	VH	GYTFTSY	265	NPSSGY	278	WQDYDVYFDY	240
	VL	SSSVSY	262	ATS	279	WSSNPP	288
CD3-4	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-5	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-6	VH	GFKFSGY	266	WYDGSK	280	QMGYWHFDL	243
	VL	SQSVSSY	267	DAS	281	RSNWPPL	290
CD3-7	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYA T	282	HGNFGNSYVSWFA	291
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-8	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236

	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPL	289
CD3-9	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA T	282	HGNFGNSYVSWFA	291
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-10	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-11	VH	GFTFNSY	269	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWWA Y	246
	VL	STGAVTSGNY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-12	VH	GFTFNKY	271	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYISYWAY	248
	VL	STGAVTSGNY	270	GTK	283	WYSNRW	292
CD3-13	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-14	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-15	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-16	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNLW	287
CD3-17	VH	GFTFSTY	268	RSKYNNYA	276	HGNFGDSYVSWFA Y	249
	VL	STGAVTTSNY	264	GTN	277	WYSNHW	293
CD3-18	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYCLDY	236
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-19	VH	GYTFTRY	261	NPSRGY	274	YYDDHYSLDY	251
	VL	SSSVSY	262	DTS	275	WSSNPF	286
CD3-20	VH	GYSFTGY	272	NPYKGV	284	SGYYGDSDWYFDV	252
	VL	SQDIRNY	273	YTS	285	GNTLPW	294
CD3-21	VH	GFTFNTY	263	RSKYNNYA	276	HGNFGNSYVSWFA Y	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239

Таблица 12D
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Связывающий домен	Цепь	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
CD3-1	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-2	VH	GFTFNTYAM N	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-3	VH	GYTFTSYTMH	297	YINPSSGYTKYN QKFKD	216	WQDYDVYFDY	240
	VL	RASSSVSYMH	197	ATSNLAS	217	QQWSSNPPT	241
CD3-4	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-5	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-6	VH	GFKFSGYGM H	298	VIWYDGSKKYY VDSVKG	220	QMGYWHFDL	243

	VL	RASQSVSSYL A	200	DASNRAT	221	QQRSNWPPLT	244
CD3-7	VH	GFTFSTYAMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVK	303	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-8	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	RASSSVSYMN	198	DTSKVAS	218	QQWSSNPLT	242
CD3-9	VH	GFTFNTYAM N	296	RIRSKYNNYATY YADSVK	303	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-10	VH	GFTFNTYAM N	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-11	VH	GFTFNSYAMN	300	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGNSYVSW WAY	246
	VL	GSSTGAVTSG NYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-12	VH	GFTFNKYAM N	301	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYISYW AY	248
	VL	GSSTGAVTSG NYPN	202	GTKFLAP	224	VLWYSNRWV	247
CD3-13	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKFKD	212	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-14	VH	GFTFSTYAMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-15	VH	GFTFNTYAM N	296	RIRSKYNNYATY YADSVKD	214	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	RSSTGAVTTS NYAN	195	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-16	VH	GFTFNTYAM N	296	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGNSYVSW FAY	238
	VL	GSSTGAVTTS NYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNLWV	239
CD3-17	VH	GFTFSTYAMN	299	RIRSKYNNYATY YADSVKG	223	HGNFGDSYVSW FAY	249
	VL	GSSTGAVTTS NYAN	204	GTNKRAP	215	ALWYSNHWV	250
CD3-18	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYCLDY	236
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-19	VH	GYTFTRYTM H	295	YINPSRGYTNYN QKVKD	219	YYDDHYSLDY	251
	VL	SASSSVSYMN	193	DTSKLAS	213	QQWSSNPFT	237
CD3-20	VH	GYSFTGYTM N	302	LINPYKGVSTYN QKFKD	225	SGYYGDSDWYF DV	252
	VL	RASQDIRNYL N	206	YTSRLHS	304	QQGNTLPWT	253

В некоторых вариантах осуществления MBM может содержать ABM для CD3, который содержит CDR любого из от CD3-1 до CD3-130, которые определены согласно нумерации по Kabat (например, как представлено в табл. 12B). В других вариантах осуществления MBM может содержать ABM для CD3, который содержит CDR любого из от CD3-1 до CD3-130, которые определены согласно нумерации по Chothia (например, как представлено в табл. 12C). В других вариантах осуществления MBM может содержать ABM для CD3, который содержит CDR любого из от CD3-1 до CD3-130, которые определены

согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia (например, как представлено в табл. 12D).

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-2. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-3. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-4. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-5. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-6. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-7. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-8. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-9. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-10. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-11. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-12. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-13. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-14. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-15. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-16. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-17. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-18. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-19. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-20. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-21. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-22. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-23. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-24. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-25. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-26. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-27. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-28. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-29. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-30. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-31. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-32. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-33. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-34. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-35. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-36. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-37. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-38. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-39. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-40. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-41. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-42. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-43. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-44. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-45. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-46. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-47. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-48. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-49. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-50. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-51. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-52. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-53. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-54. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-55. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-56. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-57. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-58. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-59. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-60. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-61. В некоторых вариантах

осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-62. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-63. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-64. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-65. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-66. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-67. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-68. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-69. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-70. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-71. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-72. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-73. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-74. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-75. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-76. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-77. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-78. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-79. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-80. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-81. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-82. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-83. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-84. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-85. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-86. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-87. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-88. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-89. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-90. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-91. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-92. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-93. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-94. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-95. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-96. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-97. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-98. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-99. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-100. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-101. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-102. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-103. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-104. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-105. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-106. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-107. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-108. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-109. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-110. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-111. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-112. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-113. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-114. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-115. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-116. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-117. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-118. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-119. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-120. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-121. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-122. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-123. В некоторых вариантах

осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-124. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-125. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-126. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-127. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-126. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-127. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-128. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-129. В некоторых вариантах осуществления АВМ для CD3 содержит последовательности CDR из CD3-130.

МВМ может содержать последовательности полных вариабельных участков тяжелых и легких цепей из любого из от CD3-1 до CD3-130. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-1. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-2. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-3. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-4. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-5. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-6. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-7. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-8. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-9. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-10. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-11. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-12. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-13. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-14. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-15. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-16. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-17. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-18. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-19. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-20. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-21. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-22. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-23. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-24. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-25. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-26. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-27. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-28. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-129. В некоторых вариантах осуществления МВМ содержит АВМ для CD3, который содержит последовательности VH и VL из CD3-130.

В дополнение к наборам CDR, описанным в табл. 12B-12D (т.е. набору из шести CDR для каждого из CD3-1 - CD3-130), в настоящем изобретении предусмотрены варианты наборов CDR. В одном варианте осуществления набор из 6 CDR может содержать 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислотных изменений по сравнению с набором CDR, описанным в табл. 12B-12D, при условии, что АВМ для CD3 все еще способен связываться с антигеном-мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet).

В дополнение к вариабельным доменам тяжелой цепи и вариабельным доменам легкой цепи, раскрытым в табл. 12A, которые образуют АВМ для CD3, в настоящем изобретении предусмотрены варианты VH- и VL-доменов. В одном варианте осуществления каждый вариант VH- и VL-доменов может содержать от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных изменений по сравнению с VH- и VL-доменом, представленными в табл. 12A, при условии, что АВМ все еще способен связываться с антигеном-

мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet). В другом варианте осуществления варианты VH и VL на по меньшей мере 90, 95, 97, 98 или 99% идентичны соответствующим VH или VL, раскрытым в табл. 12A, при условии, что ABM все еще способен связываться с антигеном-мишенью, как измерено с помощью по меньшей мере одного из анализа Biacore, анализа поверхностного плазмонного резонанса (SPR) и/или анализа BLI (биослойная интерферометрия, например, анализ Octet).

В некоторых вариантах осуществления MBM может содержать ABM, который представляет собой CD3-связывающую молекулу, как описано в WO 2020/052692, или ее антигенсвязывающий домен. В табл. с AA по AJ-2 (в совокупности называемых "табл. A") перечислены последовательности CD3-связывающих молекул, которые могут быть включены в CD3-связывающие ABM.

Таблица AA
Консенсусные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей консенсусной группы № C1

CDR	Связывающее средство	Последовательность	SEQ ID NO:
CDR-H1	C1-1	$GFX_1FX_2KX_3GMX_4$	784
CDR-H1	C1-2	$GFX_1FX_2KX_3G$	785
CDR-H1	C1-3	KX_3GMX_4	786
CDR-H1	C1-4	$GFX_1FX_2KX_3$	787
CDR-H2	C1-5	$X_5IYYDSSX_6MYYADTVKG$	788
CDR-H2	C1-6	$YYDSSX_6$	789
CDR-H2	C1-7	$IYYDSSX_6M$	790
CDR-H3	C1-8	$X_{55}X_8X_9DLDFDX_{10}$	791
CDR-H3	C1-9	$AX_7X_{55}X_8X_9DLDFDX_{10}$	792
CDR-H3	C1-10	AALNSEYD	793
CDR-H3	C1-11	LNSEYD	794
CDR-L1	C1-12	$RX_{11}SQSX_{12}X_{13}X_{14}SX_{15}X_{16}TTYFN$	795
CDR-L1	C1-13	$QSX_{12}X_{13}X_{14}SX_{15}TTY$	796
CDR-L1	C1-14	$SQSX_{12}X_{13}X_{14}SX_{15}X_{16}TTY$	797
CDR-L1	C1-15	$RX_{11}SQSX_{12}X_{13}X_{14}SX_{15}X_{16}$	798
CDR-L1	C1-16	$SQSX_{12}X_{13}X_{14}S$	799
CDR-L1	C1-17	$QSX_{12}X_{13}X_{14}S$	800
CDR-L2	C1-18	$X_{17}X_{18}SX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$	801
CDR-L2	C1-19	$X_{17}X_{18}S$	802
CDR-L3	C1-20	$LQX_{23}X_{24}X_{25}X_{26}PX_{27}T$	803
CDR-L3	C1-21	$X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}PX_{27}$	804
CDR-L3	C1-22	$LQX_{23}X_{24}X_{25}$	805
CDR-L3	C1-23	$LQX_{23}X_{24}X_{25}X_{26}PX_{27}$	806

X_1 представляет собой T или A; X_2 представляет собой S или R; X_3 представляет собой N, Y или Q; X_4 представляет собой H или S; X_5 представляет собой M или L; X_6 представляет собой K или R; X_7 представляет собой S или K; X_{55} представляет собой F, Y или S; X8 представляет собой W, Y, S или T; X_9 представляет собой W, Y, S или T; X_{10} представляет собой H или Y; X_{11} представляет собой S или G; X_{12} представляет собой I или L; X_{13} представляет собой V или G; X_{14} представляет собой R или N; X_{15} представляет собой D, E или L; X_{16} представляет собой G, N или E; X_{17} представляет собой R или S; X_{18} представляет собой V или T; X_{19} представляет собой N или T; X_{20} представляет собой R или L; X_{21} представляет собой F или E; X_{22} представляет собой S или Y; X_{23} представляет собой S или Y; X_{24} представляет собой S или A; X_{25} представляет собой H или T; X_{26} представляет собой F или Y; X_{27} представляет собой W или Y

Таблица AB
Консенсусные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей консенсусной группы № C2

CDR	Связывающее средство	Последовательность	SEQ ID NO:
CDR-H1	C2-1	$GFSLTTYNX_{28}H$	807
CDR-H1	C2-2	GFSLTTYN	808
CDR-H1	C2-3	$TYNX_{28}H$	809
CDR-H1	C2-4	GFSLTTY	810
CDR-H2	C2-5	$RMRYSGDTSX_{29}X_{30}X_{31}ALX_{32}S$	811
CDR-H2	C2-6	RYSGD	812
CDR-H2	C2-7	MRYSGDT	813

CDR-H3	C2-8	DPMYIPX$_{35}$YX$_{36}$YGVMNA	814
CDR-H3	C2-9	X$_{33}$X$_{34}$DPMYIPX$_{35}$YX$_{36}$YGVMNA	815
CDR-L1	C2-10	KX$_{37}$SQNIX$_{38}$X$_{39}$YLN	816
CDR-L1	C2-11	SQNIX$_{38}$X$_{39}$Y	817
CDR-L1	C2-12	QNIX$_{38}$X$_{39}$Y	818
CDR-L2	C2-13	NTX$_{40}$X$_{41}$LX$_{42}$AGVP	819
CDR-L2	C2-14	NTX$_{40}$X$_{41}$LX$_{42}$A	820
CDR-L2	C2-15	NTX$_{40}$	821
CDR-L3	C2-16	LQHRSX$_{43}$YT	822
CDR-L3	C2-17	HRSX$_{43}$Y	823

X$_{28}$ представляет собой V или I; X$_{29}$ представляет собой F или Y; X$_{30}$ представляет собой N или S; X$_{31}$ представляет собой A или S; X$_{32}$ представляет собой T или K; X$_{33}$ представляет собой T или A; X$_{34}$ представляет собой S или R; X$_{35}$ представляет собой N или G; X$_{36}$ представляет собой S или A; X$_{37}$ представляет собой A, T или S; X$_{38}$ представляет собой N или D; X$_{39}$ представляет собой N или K; X$_{40}$ представляет собой D или N; X$_{41}$ представляет собой H или N; X$_{42}$ представляет собой Q или E; X$_{43}$ представляет собой R, S или G

Таблица AC
Консенсусные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей консенсусной группы № C3

CDR	Связывающее средство	Последовательность	SEQ ID NO:
CDR-H1	C3-1	GYTFTSYYIY	824
CDR-H1	C3-2	GYTFTSYY	825
CDR-H1	C3-3	SYYIY	826
CDR-H1	C3-4	GYTFTSY	265
CDR-H2	C3-5	YIYPX$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$IYYSEX$_{48}$FKG	827
CDR-H2	C3-6	YPX$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$	828
CDR-H2	C3-7	IYPX$_{44}$X$_{45}$X$_{46}$X$_{47}$I	829
CDR-H3	C3-8	X$_{49}$RPX$_{50}$TMMAPLX$_{51}$X$_{52}$	830
CDR-H3	C3-9	PX$_{50}$TMMAPLX$_{51}$X$_{52}$	831
CDR-L1	C3-10	RSSQSLX$_{53}$YSX$_{54}$GNTYLH	832
CDR-L1	C3-11	SQSLX$_{53}$YSX$_{54}$GNTY	833
CDR-L1	C3-12	QSLX$_{53}$YSX$_{54}$GNTY	834
CDR-L2	C3-13	RVSNRFS	835
CDR-L2	C3-14	RVS	836
CDR-L3	C3-15	FQSTHLPYT	837
CDR-L3	C3-16	STHLPY	838

X$_{44}$ представляет собой G или A; X$_{45}$ представляет собой H или N; X$_{46}$ представляет собой D или G; X$_{47}$ представляет собой A или G; X$_{48}$ представляет собой N или K; X$_{49}$ представляет собой V или A; X$_{50}$ представляет собой N или V; X$_{51}$ представляет собой A или V; X$_{52}$ представляет собой Y или F; X$_{53}$ представляет собой I или V; X$_{54}$ представляет собой I или H

Таблица AD-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
NOV123	SYYIY	826	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	PNTMMAPLAY	853
Sp10b	SYYIY	826	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	PNTMMAPLAY	853
NOV453	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV229	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV110	SYYIY	826	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	PVTMMAPLVF	855
NOV832	SYYIY	826	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	PVTMMAPLVF	855

NOV589	KNGMH	839	MIYYDSSRMYYADTVKG	849	FWWDLDFDY	856
NOV580	TYNIH	841	RMRYSGDTSYSSALKS	850	DPMYIPGYSYGVMNA	857
NOV567	KYGMS	842	LIYYDSSKMNYADTVKG	851	LNSEYD	794
NOV221	TYNIH	841	RMRYSGDTSYSSALKS	850	DPMYIPGYSYGVMNA	857
CD3_sp11a_bkm1	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11a_bkm2	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_hz0	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_HZ1	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_rat	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FYYDLDFDH	858
CD3_SP11A_VHVL_SS	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSSDLDFDH	859
CD3_SP11A_VHVL_WS	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWSDLDFDH	860
CD3_sp11a_VHVL_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VHVL_TT	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTTDLDFDH	862
CD3_SP11A_VHVL_TW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTWDLDFDH	863
CD3_SP11A_VHVL_WT	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWTDLDFDH	864
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VH1_VK2	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH3_VLK1	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH5_VK2	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW1_VLVH	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW4_VLVH	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VHVL	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VLVH	TYNVH	840	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FYYDLDFDH	858
CD3_sp11a_V	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT	845	YYYDLDFDH	866

HVL_YY_SA NSPTM_Y			VKG			
CD3_sp11a_V HVL_YY_SA NSPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SYYDLDFDH	867
CD3_sp11a_V HVL_YY_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YYYDLDFDH	866
CD3_sp11a_V HVL_YY_s	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SYYDLDFDH	867
CD3_sp11a_V HVL_SS_SAN SPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	FSSDLDFDH	859
CD3_sp11a_V HVL_SS_SAN SPTM_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YSSDLDFDH	868
CD3_sp11a_V HVL_SS_SAN SPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SSSDLDFDH	869
CD3_sp11a_V HVL_SS_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YSSDLDFDH	868
CD3_sp11a_V HVL_SS_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SSSDLDFDH	869
CD3_sp11a_V HVL_SS_SAN SPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	FSSDLDFDH	859
CD3_sp11a_V HVL_WS_SA NSPTM_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YWSDLDFDH	870
CD3_sp11a_V HVL_WS_SA NSPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SWSDLDFDH	871
CD3_sp11a_V HVL_WS_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YWSDLDFDH	870
CD3_sp11a_V HVL_WS_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SWSDLDFDH	871
CD3_sp11a_V HVL_WS_SA NSPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	FWSDLDFDH	860
CD3_sp11a_V HVL_SW_SA NSPTM_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_V HVL_SW_SA NSPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_V HVL_SW_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_V HVL_SW_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_V HVL_SW_SA NSPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_V HVL_TW_SA NSPTM_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YTWDLDFDH	874
CD3_sp11a_V HVL_TW_SA NSPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	STWDLDFDH	875
CD3_sp11a_V HVL_TW_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	YTWDLDFDH	874
CD3_sp11a_V HVL_TW_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADT VKG	845	STWDLDFDH	875

CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTWDLDFDH	863
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YTTDLDFDH	876
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	STTDLDFDH	877
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YTTDLDFDH	876
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	STTDLDFDH	877
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTTDLDFDH	862
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_V	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADT	845	YSWDLDFDH	872

H1_VK2_Y_PTM			VKG			
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	KNQMH	844	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	KNGMH	839	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873

CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	KQGMH	843	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861

Таблица AD-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV123	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
Sp10b	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV453	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
NOV229	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
NOV110	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV832	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV589	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV580	KTSQNIDKYLN	884	NTNNLEA	889	LQHRSSYT	893
NOV567	RGSQSIGNSLN	885	STSTLEY	890	LQYATYPYT	894
NOV221	KSSQNIDKYLN	886	NTNNLEA	889	LQHRSGYT	895
CD3_sp11a_bkm1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11a_bkm2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_hz0	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_HZ1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSH	896
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_sansPTM_rat	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_SS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_V	RSSQSLVRSEGTTYF	887	RVSNRF	835	LQSSHFPWT	891

H3_VLK_3	N		S			
CD3_sp11a_VH1_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW1_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW4_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VHVL	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

Таблица AE-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
NOV123	GYTFTSY	265	YPGHDA	901	PNTMMAPLAY	853
Sp10b	GYTFTSY	265	YPGHDA	901	PNTMMAPLAY	853
NOV453	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV229	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV110	GYTFTSY	265	YPANGG	902	PVTMMAPLVF	855
NOV832	GYTFTSY	265	YPANGG	902	PVTMMAPLVF	855
NOV589	GFTFSKN	897	YYDSSR	903	FWWDLDFDY	856
NOV580	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPGYSYGVMNA	857
NOV567	GFAFRKY	898	YYDSSK	900	LNSEYD	794
NOV221	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPGYSYGVMNA	857
CD3_sp11a_bkm1	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11a_bkm2	GFTFSK	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852

	N					
CD3_sp11a_hz0	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_HZ1	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_rat	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FYYDLDFDH	858
CD3_SP11A_VHVL_SS	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSSDLDFDH	859
CD3_SP11A_VHVL_WS	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWSDLDFDH	860
CD3_sp11a_VHVL_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VHVL_TT	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FTTDLDFDH	862
CD3_SP11A_VHVL_TW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FTWDLDFDH	863
CD3_SP11A_VHVL_WT	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWTDLDFDH	864
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VH1_VK2	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH3_VLK1	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH5_VK2	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FWWDLDFDH	852
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW1_VLVH	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW4_VLVH	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VHVL	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VLVH	GFSLTTY	810	RYSGD	812	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FYYDLDFDH	858
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YYYDLDFDH	866
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SYYDLDFDH	867
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YYYDLDFDH	866
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SYYDLDFDH	867
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FSSDLDFDH	859
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YSSDLDFDH	868
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SSSDLDFDH	869
CD3_sp11a_VHVL_SS	GFTFSK	897	YYDSSK	900	YSSDLDFDH	868

_Y	N					
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSSDLDFDH	869
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FSSDLDFDH	859
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YWSDLDFDH	870
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SWSDLDFDH	871
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWSDLDFDH	870
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWSDLDFDH	871
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FWSDLDFDH	860
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YTWDLDFDH	874
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	STWDLDFDH	875
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YTWDLDFDH	874
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	STWDLDFDH	875
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FTWDLDFDH	863
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YTTDLDFDH	876
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	STTDLDFDH	877
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YTTDLDFDH	876
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	STTDLDFDH	877
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FTTDLDFDH	862
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VL	GFTFSK	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873

K_3_S_SWPTM	N					
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK	GFTFSK	897	YYDSSK	900	SSWDLDFDH	873

2_S_PTM_SW	N					
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	GFTFSKN	897	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	GFTFSKQ	899	YYDSSK	900	FSWDLDFDH	861

Таблица AE-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
NOV123	SQSLIYSIGNTY	905	RVS	836	STHLPY	838
Sp10b	SQSLIYSIGNTY	905	RVS	836	STHLPY	838
NOV453	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
NOV229	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
NOV110	SQSLVYSHGNTY	907	RVS	836	STHLPY	838
NOV832	SQSLVYSHGNTY	907	RVS	836	STHLPY	838
NOV589	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
NOV580	SQNIDKY	908	NTN	912	HRSSY	916
NOV567	SQSIGNS	909	STS	913	YATYPY	917
NOV221	SQNIDKY	908	NTN	912	HRSGY	918
CD3_sp11a_bkm1	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11a_bkm2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_hz0	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_HZ1	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_sansPTM_rat	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_YY	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VHVL_SS	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VHVL_WS	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VHVL_TT	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VHVL_TW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VHVL_	SQSLVR	904	RVS	836	SSHFPW	914

WT	SDGTTY					
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_sp9aFW1_VLVH	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_sp9aFW4_VLVH	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_sp9arabtor_VHVL	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_sp9arabtor_VLVH	SQNINNY	906	NTD	911	HRSRY	915
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_S	SQSLVR	904	RVS	836	SSHFPW	914

W_S	SDGTTY					
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_sp11a_VH1_VK2	SQSLVR	904	RVS	836	SSHFPW	914

_SW	SDGTTY					
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	SQSLVR SEGTTY	910	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	SQSLVR SDGTTY	904	RVS	836	SSHFPW	914

Таблица AF-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по IMGT

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
NOV123	GYTFTSYY	825	IYPGHDAI	923	VRPNTMMAPLAY	927
Sp10b	GYTFTSYY	825	IYPGHDAI	923	VRPNTMMAPLAY	927
NOV453	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	TSDPMYIPNYSYGVMNA	928
NOV229	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ARDPMYIPNYSYGVMNA	929
NOV110	GYTFTS	825	IYPANGG	924	ARPVTMMAPLVF	930

	YY		I			
NOV832	GYTFTSYY	825	IYPANGGI	924	ARPVTMMAPLVF	930
NOV589	GFTFSKNG	919	IYYDSSRM	925	ASFWWDLDFDY	931
NOV580	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
NOV567	GFAFRKYG	920	IYYDSSKM	922	AALNSEYD	793
NOV221	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
CD3_sp11a_bkm1	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11a_bkm2	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	AKFWWDLDFDH	933
CD3_sp11a_hz0	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	AKFWWDLDFDH	933
CD3_SP11A_HZ1	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_rat	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VHVL_YY	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFYYDLDFDH	934
CD3_SP11A_VHVL_SS	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSSDLDFDH	935
CD3_SP11A_VHVL_WS	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWSDLDFDH	936
CD3_sp11a_VHVL_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VHVL_TT	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFTTDLDFDH	938
CD3_SP11A_VHVL_TW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFTWDLDFDH	939
CD3_SP11A_VHVL_WT	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWTDLDFDH	940
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VH1_VK2	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH3_VLK1	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH5_VK2	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW1_VLVH	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW4_VLVH	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VHVL	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VLVH	GFSLTTYN	808	MRYSGDT	813	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFYYDLDFDH	934
CD3_sp11a_VHVL_Y	GFTFSK	921	IYYDSSK	922	ASYYYDLDFDH	942

Y_SANSPTM_Y	QG		M			
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSYYDLDFDH	943
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYYYDLDFDH	942
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSYYDLDFDH	943
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSSDLDFDH	935
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYSSDLDFDH	944
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSSSDLDFDH	945
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSSDLDFDH	944
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSSDLDFDH	945
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSSDLDFDH	935
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYWSDLDFDH	946
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSWSDLDFDH	947
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYWSDLDFDH	946
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWSDLDFDH	947
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFWSDLDFDH	936
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYTWDLDFDH	950
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSTWDLDFDH	951
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYTWDLDFDH	950
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSTWDLDFDH	951
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFTWDLDFDH	939
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYTTDLDFDH	952
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSTTDLDFDH	953
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYTTDLDFDH	952
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSTTDLDFDH	953
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFTTDLDFDH	938
CD3_SP11AVH3_VL	GFTFSK	919	IYYDSSK	922	ASYWWDLDFDH	954

K_3_Y	NG		M			
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_V	GFTFSK	921	IYYDSSK	922	ASYWWDLDFDH	954

K2_Y	QG		M			
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	GFTFSKNG	919	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	GFTFSKQG	921	IYYDSSKM	922	ASFSWDLDFDH	937

Таблица AF-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по IMGT

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
NOV123	QSLIYSIGNTY	957	RVS	836	FQSTHLPYT	837
Sp10b	QSLIYSIGNTY	957	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV453	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV229	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV110	QSLVYSHGNTY	959	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV832	QSLVYSHGNTY	959	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV589	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
NOV580	QNIDKY	960	NTNNLEAGVP	965	LQHRSSYT	893
NOV567	QSIGNS	961	STSTLEYGVP	966	LQYATYPYT	894
NOV221	QNIDKY	960	NTNNLEAGVP	965	LQHRSGYT	895
CD3_sp11a_bkm1	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11a_bkm2	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_hz0	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_HZ1	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSH	896
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_sansPTM_rat	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_SS	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WS	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891

CD3_SP11A_VHVL_TT	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WT	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW1_VLVH	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW4_VLVH	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VHVL	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VLVH	QNINNY	958	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891

CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891

SW						
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	QSLVRSDETTY	963	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891

PTM						
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	QSLVRSEGTTY	962	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	QSLVRSDGTTY	956	RVS	836	LQSSHFPWT	891

Таблица AG-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
NOV123	GYTFTSYYIY	824	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	PNTMMAPLAY	853
Sp10b	GYTFTSYYIY	824	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	PNTMMAPLAY	853
NOV453	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV229	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYSYGVMNA	854
NOV110	GYTFTSYYIY	824	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	PVTMMAPLVF	855
NOV832	GYTFTSYYIY	824	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	PVTMMAPLVF	855
NOV589	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSRMYYADTVKG	849	FWWDLDFDY	856
NOV580	GFSLTTYNIH	969	RMRYSGDTSYSSALKS	850	DPMYIPGYSYGVMNA	857
NOV567	GFAFRKYGMS	970	LIYYDSSKMNYADTVKG	851	LNSEYD	794
NOV221	GFSLTTYNIH	969	RMRYSGDTSYSSALKS	850	DPMYIPGYSYGVMNA	857
CD3_sp11a_bk	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVK	845	FWWDLDFDH	852

m1			G			
CD3_SP11a_bkm2	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_hz0	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_HZ1	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_sansPTM_rat	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FYYDLDFDH	858
CD3_SP11A_VHVL_SS	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSSDLDFDH	859
CD3_SP11A_VHVL_WS	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWSDLDFDH	860
CD3_sp11a_VHVL_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VHVL_TT	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTTDLDFDH	862
CD3_SP11A_VHVL_TW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FTWDLDFDH	863
CD3_SP11A_VHVL_WT	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWTDLDFDH	864
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VH1_VK2	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH3_VLK1	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11A_VH5_VK2	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW1_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9aFW4_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VHVL	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp9arabtor_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	DPMYIPNYAYGVMNA	865
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852

CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852

CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FWWDLDFDH	852
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861

PTM						
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YWWDLDFDH	878
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SWWDLDFDH	879
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	YSWDLDFDH	872
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	SSWDLDFDH	873
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	FSWDLDFDH	861

Таблица AG-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV123	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
Sp10b	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV453	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
NOV229	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
NOV110	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV832	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV589	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV580	KTSQNIDKYLN	884	NTNNLEA	889	LQHRSSYT	893
NOV567	RGSQSIGNSLN	885	STSTLEY	890	LQYATYPYT	894
NOV221	KSSQNIDKYLN	886	NTNNLEA	889	LQHRSGYT	895
CD3_sp11a_bkm1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11a_bkm2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_hz0	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_HZ1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSH	896
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_sansPTM_rat	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_SS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW1_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW4_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892

CD3_sp9arabtor_VHVL	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQA	888	LQHRSRYT	892
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SA	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

NSPTM_Y						
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PT	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

M						
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

Таблица АН-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по IMGT

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
NOV123	GYTFTSYYIY	824	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	VRPNTMMAPLAY	927
Sp10b	GYTFTSYYIY	824	YIYPGHDAIYYSENFKG	846	VRPNTMMAPLAY	927
NOV453	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	TSDPMYIPNYSYGVMNA	928
NOV229	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ARDPMYIPNYSYGVMNA	929
NOV110	GYTFTSYYIY	824	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	ARPVTMMAPLVF	930
NOV832	GYTFTSYYIY	824	YIYPANGGIYYSEKFKG	848	ARPVTMMAPLVF	930
NOV589	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSRMYYADTVKG	849	ASFWWDLDFDY	931
NOV580	GFSLTTYNIH	969	RMRYSGDTSYSSALKS	850	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
NOV567	GFAFRKYGMS	970	LIYYDSSKMNYADTVKG	851	AALNSEYD	793
NOV221	GFSLTTYNIH	969	RMRYSGDTSYSSALKS	850	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
CD3_sp11a_bkm1	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11a_bkm2	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	AKFWWDLDFDH	933
CD3_sp11a_hz0	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	AKFWWDLDFDH	933
CD3_SP11A_HZ1	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_rat	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VHVL_YY	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFYYDLDFDH	934
CD3_SP11A_VHVL_SS	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSSDLDFDH	935
CD3_SP11A_VHVL_WS	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWSDLDFDH	936
CD3_sp11a_VHVL_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_V	GFTFSKNG	967	MIYYDSSKMYY	845	ASFTTDLDFDH	938

HVL_TT	MH		ADTVKG			
CD3_SP11A_VHVL_TW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFTWDLDFDH	939
CD3_SP11A_VHVL_WT	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWTDLDFDH	940
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VH1_VK2	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH3_VLK1	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH5_VK2	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW1_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW4_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VHVL	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VLVH	GFSLTTYNVH	968	RMRYSGDTSFNAALTS	847	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955

CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASSSWDLDFDH	949

CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	GFTFSKNGMH	967	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	GFTFSKQGMH	971	MIYYDSSKMYYADTVKG	845	ASFSWDLDFDH	937

Таблица АН-2

Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по IMGT

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV123	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
Sp10b	RSSQSLIYSIGNTYLH	881	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV453	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV229	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV110	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV832	RSSQSLVYSHGNTYLH	883	RVSNRFS	835	FQSTHLPYT	837
NOV589	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
NOV580	KTSQNIDKYLN	884	NTNNLEAGVP	965	LQHRSSYT	893
NOV567	RGSQSIGNSLN	885	STSTLEYGVP	966	LQYATYPYT	894
NOV221	KSSQNIDKYLN	886	NTNNLEAGVP	965	LQHRSGYT	895
CD3_sp11a_bkm1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11a_bkm2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_hz0	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_HZ1	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSH	896
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_sansPTM_rat	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_SS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WS	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WT	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_V	RSSQSLVRSEGTT	887	RVSNRF	835	LQSSHFPWT	891

H3_VLK_3	YFN		S			
CD3_sp11a_VH1_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW1_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW4_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VHVL	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VLVH	KASQNINNYLN	882	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_V	RSSQSLVRSDGTT	880	RVSNRF	835	LQSSHFPWT	891

H1_VK2_Y_SW	YFN		S			
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	RSSQSLVRSEGTTYFN	887	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_P	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

TM_SW						
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	RSSQSLVRSDGTTYFN	880	RVSNRFS	835	LQSSHFPWT	891

Таблица AI-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и по IMGT

Связывающее средство	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
NOV292	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
NOV123	GYTFTSYY	825	YPGHDA	901	VRPNTMMAPLAY	927
Sp10b	GYTFTSYY	825	YPGHDA	901	VRPNTMMAPLAY	927
NOV453	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	TSDPMYIPNYSYGVMNA	928
NOV229	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ARDPMYIPNYSYGVMNA	929
NOV110	GYTFTSYY	825	YPANGG	902	ARPVTMMAPLVF	930
NOV832	GYTFTSYY	825	YPANGG	902	ARPVTMMAPLVF	930
NOV589	GFTFSKNG	919	YYDSSR	903	ASFWWDLDFDY	931
NOV580	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
NOV567	GFAFRKYG	920	YYDSSK	900	AALNSEYD	793
NOV221	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	TRDPMYIPGYSYGVMNA	932
CD3_sp11a_bkm1	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11a_bkm2	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	AKFWWDLDFDH	933
CD3_sp11a_hz0	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	AKFWWDLDFDH	933
CD3_SP11A_HZ1	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_sansPTM_rat	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VHVL_YY	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFYYDLDFDH	934
CD3_SP11A_VHVL_SS	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSSDLDFDH	935
CD3_SP11A_VHVL_WS	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWSDLDFDH	936
CD3_sp11a_VHVL_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VHVL_TT	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFTTDLDFDH	938
CD3_SP11A_VHVL_TW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFTWDLDFDH	939

CD3_SP11A_VHVL_WT	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWTDLDFDH	940
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp11a_VH1_VK2	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH3_VLK1	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_SP11A_VH5_VK2	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFWWDLDFDH	926
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW1_VLVH	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9aFW4_VLVH	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VHVL	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_sp9arabtor_VLVH	GFSLTTYN	808	RYSGD	812	ASDPMYIPNYAYGVMNA	941
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_sp11a_V	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSWWDLDF	955

H1_VK2_S_PTM					DH	
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYWWDLDFDH	954
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSWWDLDFDH	955
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_S	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949

W						
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASYSWDLDFDH	948
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASSSWDLDFDH	949
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	GFTFSKNG	919	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	GFTFSKQG	921	YYDSSK	900	ASFSWDLDFDH	937

Таблица AI-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Chothia и по IMGT

Связывающее средство	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
NOV292	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
NOV123	SQSLIYSIGNTY	905	RVS	836	FQSTHLPYT	837
Sp10b	SQSLIYSIGNTY	905	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV453	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV229	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
NOV110	SQSLVYSHGNTY	907	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV832	SQSLVYSHGNTY	907	RVS	836	FQSTHLPYT	837
NOV589	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
NOV580	SQNIDKY	908	NTNNLEAGVP	965	LQHRSSYT	893
NOV567	SQSIGNS	909	STSTLEYGVP	966	LQYATYPYT	894
NOV221	SQNIDKY	908	NTNNLEAGVP	965	LQHRSGYT	895
CD3_sp11a_bkm1	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11a_bkm2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_hz0	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_HZ1	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPW	972
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_sansPTM_rat	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_YY	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_SS	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WS	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VHVL_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891

CD3_SP11A_VHVL_TT	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_TW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VHVL_WT	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW1_VLVH	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9aFW4_VLVH	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VHVL	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_sp9arabtor_VLVH	SQNINNY	906	NTDHLQAGVP	964	LQHRSRYT	892
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH	SQSLVRSEGT	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891

1_VK2_S_PTM	TY					
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	SQSLVRSEGTTY	910	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_V	SQSLVRSDGT	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891

H5_VK2_S_PTM_SW	TY					
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	SQSLVRSDGTTY	904	RVS	836	LQSSHFPWT	891

Таблица AJ-1
Средства, связывающие CD3 - последовательности вариабельных участков тяжелой цепи

Связывающее средство	Последовательность	SEQ ID NO:
NOV292	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWWDLDFDHWGQGTMVTVSS	973
NOV123	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIYWVRQAPGQRLEWMGYIYPGHDAIYYSENFKGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRPNTMMAPLAYWGQGTLVTVSS	974
Sp10b	QVQLHQSGAELAKPGTSVNLSCKASGYTFTSYYIYWIKRRPGQGLEWIGYIYPGHDAIYYSENFKGKATFTADTSSSTAYMLLGSLTPEDSAYYFCVRPNTMMAPLAYWGQGTLVTVSS	975
NOV453	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTTYNVHWIRQPPGKGLEWIGRMRYSGDTSFNAALTSRVTISRDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCTSDPMYIPNYSYGVMNAWGQGTTVTVSS	976
NOV229	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTTYNVHWIRQPPGKGLEWIGRMRYSGDTSFNAALTSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPMYIPNYSYGVMNAWGQGTTVTVSS	977
NOV110	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIYWVRQAPGQRLEWMGYIYPANGGIYYSEKFKGRVTITADTSAGTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPVTMMAPLVFWGQGTLVTVSS	978
NOV832	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYIYWVRQAPGQRLEWMGYIYPANGGIYYSEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPVTMMAPLVFWGQGTLVTVSS	979
NOV589	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSRMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWWDLDFDYWGQGTMVTVSS	980
NOV580	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTTYNIHWIRQPPGKGLEWIGRMRYSGDTSYSSALKSRVTISRDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCTRDPMYIPGYSYGVMNAWGQGTTVTVSS	981
NOV567	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFRKYGMSWVRQAPGKGLEWVALIYYDSSKMNYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAALNSEYDWGQGTMVTVSS	982
NOV221	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTTYNIHWIRQPPGKGLEWIGRMRYSGDTSYSSALKSRVTISRDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCTRDPMYIPGYSYGVMNAWGQGTTVTVSS	981
CD3_sp11a_bkm1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWWDLDFDHWGQGTMVTVSS	973
CD3_SP11a_bkm2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM	983

	HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_sp11a_hz0	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	983
CD3_SP11A_HZ1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	973
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	984
CD3_sp11a_sansPTM_rat	EVKLVESGGDLVQPGDSLTLSCVASGFTFSKQGMH WIRQAPKKGLEWIAMIYYDSSKMYYADTVKGRFT ISRDNSKNTLYLEMNSLRSEDTAMYYCASFWWDL DFDHWGQGVMVTVSS	985
CD3_sp11a_VHVL_YY	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFYY DLDFDHWGQGTMVTVSS	986
CD3_SP11A_VHVL_SS	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSS DLDFDHWGQGTMVTVSS	987
CD3_SP11A_VHVL_WS	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWS DLDFDHWGQGTMVTVSS	988
CD3_sp11a_VHVL_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	989
CD3_SP11A_VHVL_TT	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	990
CD3_SP11A_VHVL_TW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFTW DLDFDHWGQGTMVTVSS	991
CD3_SP11A_VHVL_WT	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWT DLDFDHWGQGTMVTVSS	992
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	973
CD3_sp11a_VH1_VK2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	993
CD3_SP11A_VH3_VLK1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	973
CD3_SP11A_VH5_VK2	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ	994

	VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASFWW DLDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVGRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTLVTVSS	995
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	EVQLVETGGGLVQPGGSRRLSCAASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVGRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDTSKNTVYLQMNSLRAEDTGVYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTLVTVSS	996
CD3_sp9aFW1_VLVH	EVQLVETGGGLVQPGGSRRLSCAASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVSRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDTSKNTVYLQMNSLRAEDTGVYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTLVTVSS	997
CD3_sp9aFW4_VLVH	VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVSRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTLVTVSS	998
CD3_sp9arabtor_VHVL	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVGRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDTSKNTVYLQMNSLRAEDTATYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTTVTVSS	999
CD3_sp9arabtor_VLVH	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFSLTTYNVH WVRQAPGKGLEWVGRMRYSGDTSFNAALTSRFTI SRDTSKNTVYLQMNSLRAEDTATYYCASDPMYIP NYAYGVMNAWGQGTTVTVSS	999
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFYY DLDFDHWGQGTMVTVSS	1000
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYY YDLDFDHWGQGTMVTVSS	1001
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSYY DLDFDHWGQGTMVTVSS	1002
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS Y YYYDLDFDHWGQGTMVTVSS	1003
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSYY DLDFDHWGQGTMVTVSS	1004
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSS DLDFDHWGQGTMVTVSS	1005
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYSS DLDFDHWGQGTMVTVSS	1006
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSS DLDFDHWGQGTMVTVSS	1007
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS Y	1008

	SSDLDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1009
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1005
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYWSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1010
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSWSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1011
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYWSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1012
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS SWS DLDFDHWGQGTMVTVSS	1013
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFWSDLDFDHWGQGTMVTVSS	1014
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1015
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1016
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1017
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1018
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1019
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYTWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1020
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSTWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1021
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGMHWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYTWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1022

CD3_sp11a_VHVL_TW_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSTW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1023
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFTW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1024
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	1025
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	1026
CD3_sp11a_VHVL_TT_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	1027
CD3_sp11a_VHVL_TT_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	1028
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFTT DLDFDHWGQGTMVTVSS	1029
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1030
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1031
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1030
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1031
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1017
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1018
CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1017
CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1018
CD3_SP11AVH3_	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM	989

VLK_SWPTM	HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	989
CD3_sp11a_VH1_ VK2_Y	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1032
CD3_sp11a_VH1_ VK2_S	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1033
CD3_sp11a_VH1_ VK2_Y_PTM	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKNGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1034
CD3_sp11a_VH1_ VK2_S_PTM	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGNGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1035
CD3_sp11a_VH1_ VK2_Y_SW	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASYS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1036
CD3_sp11a_VH1_ VK2_S_SW	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASSS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1037
CD3_sp11a_VH1_ VK2_Y_PTM	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKNGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASYS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1038
CD3_sp11a_VH1_ VK2_S_PTM_SW	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGNGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASSS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1039
CD3_sp11a_VH1_ VK2_SW	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGQGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASFS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1040
CD3_sp11a_VH1_ VK2_SW_PTM	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSKQGM HWVRQAPGNGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKG RVTMTRDTSTNTLYMELSSLRSEDTAVYYCASFS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1041
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_Y	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1030
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_S	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1031
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_Y_PTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1042
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_S_PTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG	1043

	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_Y_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYS WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1017
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_S_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1031
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_Y_PTM	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASYW WDLDFDHWGQGTMVTVSS	1042
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_S_PTM_S W	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASSSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1016
CD3_SP11A_VH3 _VLK1PTM_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKQGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1019
CD3_SP11A_VH3 _VLK1_SW	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSKNGM HWVRQAPGKGLEWVAMIYYDSSKMYYADTVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASFSW DLDFDHWGQGTMVTVSS	989
CD3_SP11A_VH5 _VK2_Y	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASYWW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1044
CD3_SP11A_VH5 _VK2_S	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASSWW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1045
CD3_SP11A_VH5 _VK2_Y_PTM	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKNGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASYWW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1046
CD3_SP11A_VH5 _VK2_S_PTM	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKNGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASSWW DLDFDHWGQGTMVTVSS	1047
CD3_SP11A_VH5 _VK2_Y_SW	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASYSWD LDFDHWGQGTMVTVSS	1048
CD3_SP11A_VH5 _VK2_S_SW	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASSSWD LDFDHWGQGTMVTVSS	1049
CD3_SP11A_VH5 _VK2_Y_PTM_S W	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKNGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASYSWD LDFDHWGQGTMVTVSS	1050
CD3_SP11A_VH5 _VK2_S_PTM_SW	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKNGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASSSWD LDFDHWGQGTMVTVSS	1051
CD3_SP11A_VH5 _VK2_PTM_SW	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKNGMH WVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQ VTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASFSWD	1052

	LDFDHWGQGTMVTVSS	
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGFTFSKQGMHWVRQMPGKGLEWMGMIYYDSSKMYYADTVKGQVTISRDNSINTLYLQWSSLKASDTAMYYCASFSWDLDFDHWGQGTMVTVSS	1053

Таблица AJ-2
Средства, связывающие CD3 - последовательности вариабельных участков легкой цепи

Связывающее средство	Последовательность	SEQ ID NO:
NOV292	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
NOV123	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSIGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQSTHLPYTFGQGTKLEIK	1055
Sp10b	VVVLTQTPVSLPVSLGGQASISCRSSQSLIYSIGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGDYYCFQSTHLPYTFGAGTKLELK	1056
NOV453	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCLQHRSRYTFGPGTKVDIK	1057
NOV229	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHRSRYTFGPGTKVDIK	1058
NOV110	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSHGNTYLHWYQQRPGQSPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQSTHLPYTFGQGTKLEIK	1059
NOV832	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSHGNTYLHWFQQRPGQSPRRLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQSTHLPYTFGQGTKLEIK	1060
NOV589	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
NOV580	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKTSQNIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTNNLEAGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYFCLQHRSSYTFGQGTKLEIK	1061
NOV567	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRGSQSIGNSLNWYQQKPGKAPKRLIYSTSTLEYGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCLQYATYPYTFGQGTKLEIK	1062
NOV221	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQNIDKYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTNNLEAGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYFCLQHRSGYTFGQGTKLEIK	1063
CD3_sp11a_bkm1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWLQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1064
CD3_SP11a_bkm2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_hz0	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWLQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1064

CD3_SP11A_HZ1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSH	1065
CD3_sp11a_sansPTM_hz1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_sansPTM_rat	DILVTQTPVSLPVSLGGHVSISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYLQKPGQSPQLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEPEDLGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKLELK	1067
CD3_sp11a_VHVL_YY	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VHVL_SS	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VHVL_WS	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VHVL_TT	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VHVL_TW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VHVL_WT	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH3_VLK_3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1068
CD3_sp11a_VH1_VK2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH3_VLK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH5_VK2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070
CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070

CD3_sp9aFW1_VLVH	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070
CD3_sp9aFW4_VLVH	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070
CD3_sp9arabtor_VHVL	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070
CD3_sp9arabtor_VLVH	EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCKASQNINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYNTDHLQAGVPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCLQHRSRYTFGQGTKLTVL	1070
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_YY_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_YY_s	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SS_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SS_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTY	1066

_WS_SANSPTM_S	FNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	
CD3_sp11a_VHVL_WS_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_WS_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_SW_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SW_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_TW_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_TW_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGA	1066

	GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGT KVEIK	
CD3_sp11a_VHVL _TT_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTT YFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSG AGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGG TKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL _TT_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTT YFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSG AGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGG TKVEIK	1054
CD3_sp11a_VHVL _TT_SANSPTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGA GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGT KVEIK	1066
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_Y	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1068
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_S	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1068
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_Y_PTM	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSDGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1071
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_S_PTM	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSDGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1071
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_Y_SW	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1068
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_S_SW	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1068
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_Y_PTM_S W	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSDGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1071
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_S_SWPT M	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSDGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1071
CD3_SP11AVH3_ VLK_SWPTM	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSDGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1071
CD3_SP11AVH3_ VLK_3_SW	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRSSQSLVRSEGTTY FNWYQQKPGQAPRLLIYRVSNRFSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDLAVYYCLQSSHFPWTFGGGTKV EIK	1068
CD3_sp11a_VH1_ VK2_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTT YFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSG AGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGG TKVEIK	1054
CD3_sp11a_VH1_ VK2_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTT YFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSG AGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGG	1054

	TKVEIK	
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1066
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1072
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1072
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1072

CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1072
CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1072
CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVRSEGTTYFNWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1069
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_S	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054
CD3_SP11A_VH5_VK2_SW	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVRSDGTTYFNWYQQRPGQPPRLLIYRVSNRFSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQSSHFPWTFGGGTKVEIK	1054

В основе последовательностей CDR группы C1 в табл. AA лежат последовательности CDR по Kabat, последовательности CDR по Chothia, последовательности CDR по IMGT и их комбинации из CD3-связывающих молекул NOV292, NOV589, NOV567 и CD3-связывающих молекул, которые содержат "sp11a" в названии связывающего средства. В основе последовательностей CDR группы C2 в табл. AB лежат последовательности CDR по Kabat, последовательности CDR по Chothia, последовательности CDR по IMGT и их комбинации из CD3-связывающих молекул NOV453, NOV229, NOV580, NOV221 и CD3-связывающих молекул, которые содержат "sp9a" в названии связывающего средства. В основе последовательностей CDR группы C3 в табл. AC лежат последовательности CDR по Kabat, последовательности CDR по Chothia, последовательности CDR по IMGT и их комбинации из CD3-связывающих молекул

NOV123, sp10b, NOV110 и NOV832.

Конкретные последовательности CDR CD3-связывающих молекул, описанных в примерах WO 2020/052692, перечислены в табл. с AB-1 по AH-2. Последовательности VH и VL, описанные в WO 2020/052692, перечислены в табл. AJ-1 и табл. AJ-2 соответственно.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать CDR тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность с любой из консенсусных последовательностей CDR, перечисленных в табл. AA, табл. AB или табл. AC. В конкретных вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать один, два, три или более CDR тяжелой цепи (или в качестве альтернативы состоять из них), выбранных из CDR тяжелой цепи, описанных в табл. AA, табл. AB или табл. AC.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать CDR легкой цепи, имеющий аминокислотную последовательность с любой из консенсусных последовательностей CDR, перечисленных в табл. AA, табл. AB или табл. AC. В конкретных вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать один, два, три или более CDR легкой цепи (или в качестве альтернативы состоять из них), выбранных из CDR легкой цепи, описанных в табл. AA, табл. AB или табл. AC.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AA.

В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_1 в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_1 в табл. AA, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_2 в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_2 в табл. AA, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_4 в табл. AA, представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_4 в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_5 в табл. AA, представляет собой M. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_5 в табл. AA, представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_6 в табл. AA, представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_6 в табл. AA, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_7 в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_7 в табл. AA, представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{10} в табл. AA, представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{10} в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{11} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{11} в табл. AA, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{12} в табл. AA, представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{12} в табл. AA, представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{13} в табл. AA, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{13} в табл. AA, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{14} в табл. AA, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{14} в табл. AA, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой E. В некоторых

вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{17} в табл. AA, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{17} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{18} в табл. AA, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{18} в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{19} в табл. AA, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{19} в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{20} в табл. AA, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{20} в табл. AA, представляет собой L. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{21} в табл. AA, представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{21} в табл. AA, представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{22} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{22} в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{23} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{23} в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{24} в табл. AA, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{24} в табл. AA, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{25} в табл. AA, представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{25} в табл. AA, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{26} в табл. AA, представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{26} в табл. AA, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{27} в табл. AA, представляет собой W. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{27} в табл. AA, представляет собой Y.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C1-1. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C1-2. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C1-3. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C1-4.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C1-5. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C1-6. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C1-7.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C1-8. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C1-9. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C1-10. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C1-11.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-12. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-13. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-14. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-15. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-16. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C1-17.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C1-18. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C1-19.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C1-20. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C1-21. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C1-22. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C1-23./

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AB.

В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{28} в табл. AB, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{28} в табл. AB, представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{29} в табл. AB, представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{29} в табл. AB, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{30} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначен-

ная как X_{30} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{31} в табл. AB, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{31} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{32} в табл. AB, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{32} в табл. AB, представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{33} в табл. AB, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{33} в табл. AB, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{34} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{34} в табл. AB, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{35} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{35} в табл. AB, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{36} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{36} в табл. AB, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой T. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{38} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{38} в табл. AB, представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{39} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{39} в табл. AB, представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{40} в табл. AB, представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{40} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{41} в табл. AB, представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{41} в табл. AB, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{42} в табл. AB, представляет собой Q. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{42} в табл. AB, представляет собой E. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой G.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C2-1. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C2-2. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C2-3. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C2-4.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C2-5. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C2-6. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C2-7.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C2-8. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C2-9.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C2-10. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C2-11. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C2-12.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C2-13. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C2-14. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C2-15.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C2-16. В некоторых вариантах, осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C2-17.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AC.

В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{44} в табл. AC, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{44} в табл. AC, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{45} в табл. AC, представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{45} в табл. AC, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначен-

ная как X_{46} в табл. AC, представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{46} в табл. AC, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{47} в табл. AC, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{47} в табл. AC, представляет собой G. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{48} в табл. AC, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{48} в табл. AC, представляет собой K. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{49} в табл. AC, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{49} в табл. AC, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{50} в табл. AC, представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{50} в табл. AC, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{51} в табл. AC, представляет собой A. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{51} в табл. AC, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{52} в табл. AC, представляет собой Y. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{52} в табл. AC, представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{53} в табл. AC, представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{53} в табл. AC, представляет собой V. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{54} в табл. AC, представляет собой I. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, обозначенная как X_{54} в табл. AC, представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C3-1. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C3-2. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C3-3. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H1 из C3-**4**.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C3-5. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C3-6. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H2 из C3-7.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C3-8. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-H3 из C3-9.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C3-10. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C3-11. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L1 из C3-12.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C3-13. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L2 из C3-1**4**.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C3-15. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательность CDR-L3 из C3-16.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AD-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AD-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AE-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AE-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AF-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AF-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AG-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AG-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AH-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AH-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AI-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AI-2.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать CDR тяжелой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любого из CDR, перечисленных в табл. AB-1, табл. AC-1, табл. AD-1, табл. AE-1, табл. AF-1, табл. AG-1, табл. AH-1 или табл. AI-1. В конкретных вариантах осу-

ществления ABM для CD3 может содержать один, два, три или более CDR тяжелой цепи (или в качестве альтернативы состоять из них), выбранных из CDR тяжелой цепи, описанных в табл. AB-1, табл. AC-1, табл. AD-1, табл. AE-1, табл. AF-1, табл. AG-1, табл. AH-1 и табл. AI-1.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать CDR легкой цепи, имеющий аминокислотную последовательность любого из CDR, перечисленных в табл. AB-2, табл. AC-2, табл. AD-2, табл. AE-2, табл. AF-2, табл. AG-2, табл. AH-2 или табл. AI-2. В конкретных вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать один, два, три или более CDR легкой цепи (или в качестве альтернативы состоять из них), выбранных из CDR легкой цепи, описанных в табл. AB-2, табл. AC-2, табл. AD-2, табл. AE-2, табл. AF-2, табл. AG-2, табл. AH-2 и табл. AI-2.

Другие ABM для CD3 содержат аминокислоты, которые были подвергнуты мутации, но при этом они характеризуются по меньшей мере 80-, 85-, 90-, 95-, 96-, 97-, 98- или 99-процентной идентичностью в CDR-участках с последовательностями CDR, описанными в табл. A. В некоторых вариантах осуществления такие ABM для CD3 содержат мутантные аминокислотные последовательности, в которых не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации в CDR-участках по сравнению с последовательностями CDR, описанными в табл. A.

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 может содержать VH- и/или VL-домен, имеющий аминокислотную последовательность любого VH- и/или VL-домена, описанного в табл. A. Другие ABM для CD3 содержат VH- и/или VL-домены, содержащие аминокислотные последовательности, характеризующиеся по меньшей мере 80-, 85-, 90-, 95-, 96-, 97-, 98- или 99-процентной идентичностью с последовательностями VH и/или VL, описанными в табл. A. В некоторых вариантах осуществления ABM для CD3 содержат VH- и/или VL-домены, в которых не более 1, 2, 3, 4 или 5 аминокислот были подвергнуты мутации по сравнению с VH- и/или VL-доменами, изображенными в последовательностях, описанных в таблице A, при этом они сохраняют по существу такую же терапевтическую активность.

Последовательности VH и VL (аминокислотные последовательности и нуклеотидные последовательности, кодирующие аминокислотные последовательности) могут быть подвергнуты "смешиванию и подбору" для создания других ABM для CD3. Такие подвергнутые "смешиванию и подбору" ABM для CD3 можно тестировать с применением анализов связывания, известных из уровня техники (например, анализов методом FACS). Когда цепи подвергают смешиванию и подбору, последовательность VH из конкретной пары VH/VL следует заменить на структурно сходную последовательность VH. Последовательность VL из конкретной пары VH/VL следует заменить на структурно сходную последовательность VL.

Соответственно, в одном варианте осуществления ABM для CD3 содержит: вариабельный участок тяжелой цепи (VH), содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из последовательностей VH, описанных в табл. A-J1; и вариабельный участок легкой цепи (VL), содержащий аминокислотную последовательность, описанную в табл. A-J2.

В некоторых вариантах осуществления в основе антигенсвязывающего домена, который специфично связывается с CD3 человека, лежит молекула, отличная от иммуноглобулина, и вместо этого он получен из каркасного белка, отличного от антитела, например, из одного из каркасных белков, отличных от антител, описанных в разделе 7.3.2. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен, который специфично связывается с CD3 человека, включает в себя аффилин-144160, который описан в WO 2017/013136. Аффилин-144160 имеет следующую аминокислотную последовательность:

MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQWLWFAGKQLEDGRTLSDYNIQKEST LKLWLVDKAAMQIFVYTRTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIWAGKQLEDGRTLSDY NIALESGLHLVLRLRAA (SEQ ID NO: 305).

ABM для TCRα/β.

MBM могут содержать ABM, который специфично связывается с α-цепью TCR, β-цепью TCR или димером TCR-$\alpha\beta$. Известны иллюстративные антитела к TCRα/β (см., например, US 2012/0034221; Borst et al., 1990, Hum Immunol. 29(3):175-88 (в которых описано антитело BMA031)). Последовательности VH, VL и CDR по Kabat из антитела BMA031 приведены в табл. 13.

Таблица 13
Последовательности BMA031

Домен	Последовательность	SEQ ID NO:
BMA031, CDR-H1	KASGYKFTSYVMH	306
BMA031, CDR-H2	YINPYNDVTKYNEKFK	307
BMA031, CDR-H3	GSYYDYDGFVY	308
BMA031, CDR-L1	SATSSVSYMH	309
BMA031,	DTSKLAS	213

CDR-L2		
BMA031, CDR-L3	QQWSSNPLT	242
BMA031, VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYKFTSYVMHWVKQKPGQGLE WIGYINPYNDVTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVH YCARGSYYDYDGFVYWGQGTLVTVSA	310
BMA031, VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSATSSVSYMHWYQQKSGTSPKRWIY DTSKLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPLTF GAGTKLELK	311

В одном варианте осуществления ABM для TCR может содержать последовательности CDR из антитела BMA031. В других вариантах осуществления ABM для TCR может содержать последовательности VH и VL из антитела BMA031.

ABM для TCRγ/δ.

MBM могут содержать ABM, который специфично связывается с γ-цепью TCR, δ-цепью TCR или димером TCR-γδ. Известны иллюстративные антитела к TCR-γ/δ (см., например, патент США № 5980892 (в котором описано δTCS1, полученное с помощью гибридомы, депонированной в ATCC под номером доступа HB 9578)).

ABM для CD2.

ABM для CD2 на основе иммуноглобулинов.

TBM типа 1 может содержать ABM, который представляет собой антитело к CD2 или его антигенсвязывающий домен. Известны иллюстративные антитела к CD2 (см., например, US 6849258, CN102827281A, US 2003/0139579 A1 и US 5795572). В табл. 14 приведены иллюстративные последовательности CDR, VH и VL, которые можно включать в антитела к CD2 или их антигенсвязывающие фрагменты для применения в MBM по настоящему изобретению.

Таблица 14
Средства, связывающие CD2, на основе иммуноглобулинов

Название	Домен	Последовательность	SEQ ID NO:
CD2-1	CDR-H1	EYYMY (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 33 в USP 6849258)	312
CD2-1	CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 33 в USP 6849258)	313
CD2-1	CDR-H3	GKFNYRFAY (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 33 в USP 6849258)	314
CD2-1	CDR-L1	RSSQSLLHSSGNTYLN (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 31 в USP 6849258)	315
CD2-1	CDR-L2	LVSKLES (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 31 в USP 6849258)	316
CD2-1	CDR-L3	QFTHYPYT (крысиное Lo-CD2a=BTI-322 из фиг. 31 в USP 6849258)	317
CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLEL VG**RIDPEDGSIDYVEKFK**KKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATY FCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100 в USP 6849258)	318
CD2-1	VL	DVVLTQTPPTLLATIGQSVSISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRTGQSP QPLIYLVSKLESGVPNRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDLGVYYCMQFT HYPYTFGAGTKLELK (Vk крысиного Lo-CD2a под SEQ ID NO: 92, без сигнальной последовательности, как показано на фиг. 31 в USP 6849258)	319
hu1CD2-1	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT**EYYMY**WVRQAPGQGL ELMG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTA VYYCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 101 в USP 6849258)	320
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQS PQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFT HYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 96 в USP 6849258)	321
hu2CD2-1	VH	EVQLQQSGPELQRPGASVKLSCKASGYIFT**EYYMY**WVKQRPKQGLEL VG**RIDPEDGSIDYVEKFKK**KATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDTATY FCARGKFNYRFAYWGQGTLVTVSS (Vh из MEDI-507; SEQ ID NO: 105 в USP 6849258)	318
	VL	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISC**RSSQSLLHSSGNTYLN**WLLQRPGQS PQPLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFT HYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 96 в USP 6849258) (такая же, как и в hu1CD2-1)	321

В некоторых вариантах осуществления ABM для CD2 содержит последовательности CDR из CD2-1 (SEQ ID NO: 312-317). В некоторых вариантах осуществления ABM для CD2 содержит вариабельные

последовательности тяжелой и легкой цепей из CD2-1 (SEQ ID NO: 318 и 319 соответственно). В некоторых вариантах осуществления ABM для CD2 содержит вариабельные последовательности тяжелой и легкой цепей из hu1CD2-1 (SEQ ID NO: 320 и 321 соответственно). В некоторых вариантах осуществления ABM для CD2 содержит вариабельные последовательности тяжелой и легкой цепей из hu2CD2-1 (SEQ ID NO: 318 и 321 соответственно).

В других вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности CDR антитела 9D1, полученного с помощью гибридомы, депонированной в Главном микробиологическом центре Китайского комитета по коллекциям культур 16 мая 2012 года под номером доступа CGMCC 6132, и которое описано в CN102827281A. В других вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности CDR антитела LO-CD2b, полученного с помощью гибридомы, депонированной в Американской коллекции типовых культур 22 июня 1999 года под номером доступа PTA-802, и которое описано в US 2003/0139579 A1. В еще нескольких других вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности CDR из sFv-Ig для CD2, полученного посредством экспрессии конструкции, клонированной в рекомбинантной E. coli, депонированной в ATCC 9 апреля 1993 года под номером доступа 69277, и который описан в US 5795572.

В других вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности VH и VL антитела 9D1. В других вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности VH и VL антитела LO-CD2b. В еще нескольких вариантах осуществления ABM для CD2 может содержать последовательности VH и VL sFv-Ig для CD2, полученного посредством экспрессии конструкции, клонированной в рекомбинантной E. coli, имеющей номер доступа в ATCC 69277.

ABM для CD2 на основе CD58

В определенных аспектах в настоящем изобретении предусмотрена TBM типа 1, содержащая ABM для CD2, который представляет собой лиганд. ABM для CD2 специфично связывается с CD2 человека, природным лигандом которого является CD58, также известный как LFA-3. Белки CD58/LFA-3 представляют собой гликопротеины, которые экспрессируются на поверхности различных типов клеток (Dustin et al., 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:27) и играют роли в опосредовании взаимодействий Т-клеток с APC как антигензависимым, так и антигеннезависимым образом (Wallner et al., 1987, J. Exp. Med. 166:923). Соответственно, в определенных аспектах ABM для CD2 представляет собой фрагмент CD58. Как используется в данном документе, фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью последовательности с CD2-связывающей частью CD58, например, по меньшей мере 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с CD2-связывающей частью CD58. Последовательность CD58 человека имеет идентификатор Uniprot P19256 (www.uniprot.org/uniprot/P19256). Было установлено, что фрагменты CD58, содержащие аминокислотные остатки 30-123 полноразмерного CD58 (т.е. последовательность, обозначенную как CD58-6 в табл. 15 ниже), являются достаточными для связывания с CD2. Wang et al., 1999, Cell 97:791-803. Соответственно, в определенных аспектах фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью последовательности с аминокислотами 30-123 из CD58, например, по меньшей мере 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с аминокислотной последовательностью, обозначенной как CD58-6.

Взаимодействия между CD58 и CD2 были картированы с помощью рентгеноструктурной кристаллографии и молекулярного моделирования. Замена остатков E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 и K87 (где нумерация относится к зрелому полипептиду) приводит к снижению связывания с CD2. Ikemizu et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:4289-94. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления фрагмент CD58 сохраняет остатки дикого типа в положениях E25, K29, K30, K32, D33, K34, E37, D84 и K87.

В отличие от этого, следующие замены (где нумерация относится к полноразмерному полипептиду) не оказывали влияния на связывание с CD2: F29S; V37K; V49Q; V86K; T113S и L121G. Соответственно, фрагмент CD58 может содержать одну, две, три, четыре, пять или все шесть из вышеуказанных замен.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент CD58 сконструирован так, что он содержит замены в виде пары остатков цистеина, которые при рекомбинантной экспрессии образуют дисульфидный мостик. Иллюстративные пары аминокислот, которые могут быть заменены остатками цистеина для образования дисульфидного мостика при экспрессии (где нумерация относится к полноразмерному полипептиду), представляют собой: (a) замену V45C и замену M105C; (b) замену V54C и замену G88C; (c) замену V45C и замену M114C и (d) замену W56C и замену L90C.

Иллюстративные фрагменты CD58 приведены в табл. 15 ниже.

Таблица 15
Последовательности CD58

Название	Описание	Последовательность	SEQ ID NO:
CD58-1	Полноразмерный CD58, включая сигнальную последовательность и полный внутриклеточный домен (P19256)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVV YGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAF SSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHR GLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLS NPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVL YMNGILKCDRKPDRTNSN	322
CD58-2	Полноразмерный CD58, включая сигнальную последовательность, но без внутриклеточного домена (P19256-2)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVV YGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAF SSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHR GLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLS NPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVL YMNVL	323
CD58-3	Полноразмерный CD58, включая сигнальную последовательность и вариант внутриклеточного домена (P19256-3)	MVAGSDAGRALGVLSVVCLLHCFGFISCFSQQIYGVV YGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAF SSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDT MKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHR GLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLS NPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRYALIPIPLAVITTCIVL YMNGILKCDRKPDRTK	324
CD58-4	Внеклеточный домен CD58, соответствующий аминокислотам 29-215 из CD58 (WT)	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVA ELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQC MIPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMEN DLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR	325
CD58-5	Внеклеточный домен CD58, соответствующий аминокислотам 29-215 из CD58 (с допустимыми заменами)	BSQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTUSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDXMKFFLYVZESLPSPTLTCALTNGSIEVQCM IPEHYNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDL PQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHR B=F или S J=V или K O=V или Q U=V или K X=T или S Z=L или G	326
CD58-6	Аминокислоты 30-123 (WT) Ig-V-подобный домен	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLES	327
CD58-7	Аминокислоты 30-123 (с допустимыми заменами) Ig-V-подобный домен	SQQIYGVJYGNVTFHVPSNOPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEM ESPNITDTMKFFLYVLES J= V или K O=V или Q	328
CD58-8	Аминокислоты 30-123 (V45C_M105C) Ig-V-подобный домен	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE CESPNITDTMKFFLYVLES	329
CD58-9	Аминокислоты 30-123 (V54C_G88C) Ig-V-подобный домен	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTMKFFLYVLES	330
CD58-10	Аминокислоты 30-123 (V45C_M114C) Ig-V-подобный домен	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYE MESPNITDTCKFFLYVLES	331
CD58-11	Аминокислоты 30-123 (W56C_L90C)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLCKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSCTIYNLTSSDEDEYE	332

	Ig-V-подобный домен	MESPNITDTMKFFLYVLES	

ABM для CD2 на основе CD48.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрена MBM, содержащая ABM для CD2, который представляет собой фрагмент CD48. Как используется в данном документе, фрагмент CD48 содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью последовательности с CD2-связывающей частью CD48, например, по меньшей мере 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью с CD2-связывающей частью CD48. Последовательность CD48 человека имеет идентификатор Uniprot P09326 (www.uniprot.org/uniprot/P09326) и содержит сигнальный пептид (аминокислоты 1-26) и GPI-якорь (аминокислоты 221-243). В определенных аспектах фрагмент CD48 содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью) с аминокислотной последовательностью, состоящей из аминокислот 27-220 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326. CD48 человека имеет Ig-подобный домен 1 C2-типа (аминокислоты 29-127 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326) и Ig-подобный домен 2 C2-типа (аминокислоты 132-212 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления фрагмент CD48 содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 70% идентичностью последовательности (например, по меньшей мере 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью) с аминокислотной последовательностью, состоящей из аминокислот 29-212 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326, с доменом 1 C2-типа (аминокислоты 29-127 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326) и/или с Ig-подобным доменом 2 C2-типа (аминокислоты 132-212 из последовательности с идентификатором Uniprot P09326). Фрагмент CD48 в некоторых вариантах осуществления может содержать один или несколько природных вариантов, родственных последовательности с идентификатором Uniprot P09326. Например, фрагмент CD48 может содержать замену E102Q. В качестве другого примера фрагмент CD48 может содержать аминокислотную последовательность, соответствующую изоформе CD-48 или ее CD2-связывающей части, например, изоформе, имеющей идентификатор Uniprot P09326-2, или ее CD2-связывающей части.

ABM для опухолеассоциированных антигенов.

TBM типа 2 может содержать ABM, который специфично связывается с опухолеассоциированным антигеном (TAA). В некоторых вариантах осуществления TAA представляет собой TAA человека. Антиген может присутствовать или не присутствовать на нормальных клетках. В определенных вариантах осуществления TAA предпочтительно экспрессируется или характеризуется повышенным уровнем экспрессии на поверхности опухолевых клеток по сравнению с нормальными клетками. В других вариантах осуществления TAA представляет собой маркер линии дифференцировки.

В определенных вариантах осуществления TAA экспрессируется или характеризуется повышенным уровнем экспрессии на раковых B-клетках по сравнению с нормальными клетками. В других вариантах осуществления TAA представляет собой маркер B-клеточной линии дифференцировки.

Предполагается, что на любой тип B-клеточного злокачественного новообразования могут нацеливаться MBM по настоящему изобретению. Иллюстративные типы B-клеточных злокачественных новообразований, на которые может происходить нацеливание, включают формы лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы (NHL) и множественную миелому. Примеры NHL включают диффузную крупноклеточную B-клеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), формы лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную медиастинальную крупноклеточную B-клеточную лимфому, медиастинальную лимфому "серой зоны" (MGZL), B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки, внеузловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны MALT, узловую B-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны и первичную эффузионную лимфому.

Примеры TAA, отличных от CD19, на которые могут нацеливаться MBM (например, TBM), включают BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138 (также называемый как синдекан 1, SDC1), CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C (представителя 13C суперсемейства рецепторов TNF, также называемого в данной области техники как BAFFR - рецептор фактора активации B-клеток), TNFRSF13B (представителя 13B суперсемейства рецепторов TNF, также называемого в данной области техники как TACI - трансмембранный активатор и партнер CAML), CXCR4 (хемокиновый рецептор 4 с мотивом C-X-C), PD-L1 (лиганд 1 белка запрограммированной клеточной гибели), LY9 (лимфоцитарный антиген 9, также называемый в данной области техники как CD229), CD200, FCGR2B (фрагмент Fc-рецептора IIb IgG, также называемый в данной области техники как CD32b), CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a

и CD79b. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой BCMA. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD20. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD22. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD123. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD33. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CLL1. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD138. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CS1. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD38. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD133. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой FLT3. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD52. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой TNFRSF13C. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой TNFRSF13B. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CXCR4. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой LY9. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD200. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD21. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD23. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD24. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD40L. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD72. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD79a. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой CD79b.

ТАА-связывающий АВМ может включать в себя, например, антитело к ТАА или его антигенсвязывающий фрагмент. Антитело к ТАА или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать, например, последовательности CDR из антитела, представленного в таблице 16. В некоторых вариантах осуществления антитело к ТАА или его антигенсвязывающий домен имеют последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из антитела, представленного в табл. 16.

Таблица 16
Иллюстративные антитела к опухолеассоциированным антигенам

Мишень	Примеры названия антитела и/или ссылка(ссылки) и/или литературный источник
CD123	Любое антитело к CD123, описанное в патенте США № 8852551, EP2426148, WO 2014/138819, WO 2016/028896 или WO 2014/130635
BCMA	Любое антитело к BCMA, описанное в WO 2012163805, WO 200112812 или WO 2003062401
CD20	Ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб, велтузумаб или GA101
CD22	Любое антитело к CD22, описанное в Haso et al., 2013, Blood, 121(7): 1165-1174, Wayne et al., 2010, Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903, Kato et al., 2013, Leuk Res 37(1):83-88, или Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P)
CD33	Любое антитело к CD33, описанное в Bross et al., 2001, Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (гемтузумаб-озогамицин, hP67.6), Caron et al., 1992, Cancer Res 52(24):6761-6767 (линтузумаб, HuM195), Lapusan et al., 2012, Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (AVE9633), Aigner et al., 2013, Leukemia 27(5): 1107-1115 (AMG330, BiTE для CD33), Dutour et al., 2012, Adv Hematol 2012:683065, или Pizzitola et al., 2014, Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62
CD38	Даратумумаб (см., например, Groen et al., 2010, Blood 116(21):1261-1262; MOR202 (см., например, патент США № 8263746) или любое антитело к CD38, описанное в патенте США № 8362211
CLL-1	PE-CLL1-hu, № по каталогу 353604 (BioLegend); PE-CLL1 (CLEC12A), № по каталогу 562566 (BD); любое антитело к CLL-1, описанное в WO 2014/051433 A1, US 2016/0368994 A1, US 2013/0295118 A1, патенте США № 8536310 B2, Lu et al., 2014, Angewandte Chemie International Edition 53(37):9841-9845, или Leong et al., 2017, Blood 129(5):609-618
CS1	Элотузумаб (BMS), см., например, Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63.
FLT3	Любое антитело к FLT3, описанное в WO 2011/076922, патенте США № 5777084; EP0754230 или US 2009/0297529
CD133	Любое антитело к CD133, описанное в патенте США № 9624303, WO 2016/154623 или WO 2011/089211; 5E3 (ThermoFisher); MAB11331 (R&D Systems); MAB4310 (Millipore Sigma)
CD138	Любое антитело к CD138, описанное в WO/2009/080829, WO/2017/014679 или патенте США № 9289509; nBT062 (Biotest AG); MI15, B-A38, SP152, DL-101 (ThermoFisher)
CD52	Алемтузумаб (Genzyme); ANT1034 (см. Holgate et al., 2015, PLOS ONE 10(9): e0138123; любое антитело к CD52, описанное в WO/2010/132659; любое антитело к CD52, описанное в патенте США № 9708407; любое антитело к CD52, описанное в WO/2010/132659
TNFRSF 13C	Любое антитело к TNFRSF13C, описанное в WO 2010/007082, патенте США № 9382326
TNFRSF 13B	Любое антитело к TNFRSF13B, описанное в WO 2004/011611; LS-C89973 (LifeSpan Biosciences, Inc.); M02952-1 (Boster Biological Technology); MAB1041, MAB1741 и MAB174

	(R&D Systems)
CXCR4	Любое антитело к CXCR4, описанное в патентах США № 7138496, 8329178, 8450464, 9249223 или 9260527
PD-L1	Любое антитело к PD-L1, описанное в US 2015/0203580, US 2017/0058033, US 2017/0204184, патенте США № 8741295; патенте США № 9789183 или патенте США № 9637546
LY9	HLy9.25 (например, LifeSpan Biosciences, Inc., № по каталогу LS-C112605); MAB1898 (R&D Systems)
CD200	Любое антитело к CD200, описанное в патенте США № 7887798; ab23552 (Abcam); Ox104 (ThermoFisher)
FCGR2B	Любое антитело к FCGR2B, описанное в патенте США № 8802089 или в WO 2017/103895; ab45143 (Abcam); AT130-2 (ThermoFisher); 2E10 (Millipore Sigma)
CD21	ab75985 (Abcam); ab9492 (Abcam); 2G9 (ThermoFisher); HB5 (ThermoFisher); MAB4909 (R&D Systems)
CD23	Любое антитело к CD23, описанное в патенте США № 7008623 или патенте США № 6011138; лумиликсимаб (Biogen); ab16702 (Abcam); SP23 (ThermoFisher)
CD24	Любое антитело к CD24, описанное в патенте США № 8614301; SN3 (ThermoFisher); SN3b (ThermoFisher); 2Q1282 (Santa Cruz Biotechnology); 3H1143 (Santa Cruz Biotechnology); ALB9 (Santa Cruz Biotechnology); MAB5248 (R&D Systems)
CD40L	Любое антитело к CD40L, описанное в патенте США № 9228018 или US 2003/0099642; 24-31 (Biolegend); ab52750 (Abcam); ab47204 (Abcam); CDP7657 (UCB Pharma); 5c8 (Biogen)
CD72	3F3 (Biolegend); Bu40 (ThermoFisher); H-7 (Santa Cruz Biotechnology); H-96 (Santa Cruz Biotechnology); G-5 (Santa Cruz Biotechnology); ab92509 (Abcam)
CD79a	ab62650 (Abcam); ab79414 (Abcam); MAB69201 (R&D Systems); HM57 (Bio-Rad)
CD79b	Любое антитело к CD79b, описанное в WO 2014/011521; ab130422 (Abcam); ab134147 (Abcam); полатузумаб (Genentech)

В определенных вариантах осуществления ТАА выбран из BCMA и CD20. В некоторых вариантах осуществления ТАА представляет собой BCMA. "BCMA" относится к антигену созревания В-клеток. BCMA (также известный как TNFRSF17, BCM или CD269) является представителем семейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR) и преимущественно экспрессируется на терминально дифференцированных В-клетках, например, В-клетках памяти и плазматических клетках. Его лиганды включают фактор активации В-клеток (BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL). Белок BCMA кодируется геном TNFRSF17. Иллюстративные последовательности BCMA доступны в базе данных Uniprot под номером доступа Q02223.

В определенных аспектах ТВМ типа 2 содержит АВМ3, который специфично связывается с BCMA, например, антитело к BCMA или его антигенсвязывающий домен. Антитело к BCMA или его антигенсвязывающий домен могут содержать, например, последовательности CDR, VH, VL или scFv, представленные в табл. 17A-17G.

Таблица 17A

Антитело	Домен	Последовательность	SEQ ID NO:
BCMA-1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	333
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	334
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	335
BCMA-2	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA PGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS	336
	VL	DIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQKPGQ APRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAV YYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	337
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA PGKGLGWVSGISRSGENTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL	338

		QMNSLRDEDTAVYYCARSPAHYYGGMDVWGQGTTVTVSS ASGGGGSGGRASGGGGSDIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRA SQSISSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKLEIK	
BCMA-3	VH	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSS	339
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK	340
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCSVHSFLAYWGQGTLVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHS NGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKVEIK	341
BCMA-4	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	342
	VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRNDGKTPLYWYL QKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK	343
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLRN DGKTPLYWYLQKAGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGAYYCMQNIQFPSFGGGTKLEIK	344
BCMA-5	VH	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQA PGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAY MEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVS S	345
	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLNWYL QKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPDRFSGSGSGTDFTLHITRVG AEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	346
	scFv	QVQLVQSGAEVRKTGASVKVSCKASGYIFDNFGINWVRQA PGQGLEWMGWINPKNNNTNYAQKFQGRVTITADESTNTAY MEVSSLRSEDTAVYYCARGPYYYQSYMDVWGQGTMVTVS SASGGGGSGGRASGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSKRASGVPD RFSGSGSGTDFTLHITRVGAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK	347
BCMA-6	VH	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQA PGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVT VSS	348
	VL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYGASTLASGVPARFSGSGSGTHFTLTINSLQSEDSAT YYCQQSYKRASFGQGTKVEIK	349
	scFv	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSDAMTWVRQA PGKGLEWVSVISGSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKLDSSGYYYARGPRYWGQGTLVT VSSASGGGGSGGRASGGGGSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASTLASGVPARFSG SGSGTHFTLTINSLQSEDSATYYCQQSYKRASFGQGTKVEIK	350
BCMA-7	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQA PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSS	351
	VL	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYVDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFKLQISRVE AEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKVEIK	352

	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSNYGITWVRQA PGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKFQGRVTMTRNTSISTAY MELSSLRSEDTAVYYCARGPYYYYMDVWGKGTMVTVSSA SGGGGSGGRASGGGGSEIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLYSNGYNYVDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFKLQISRVEAEDVGIYYCMQGRQFPYSFGQGTKV EIK	353
BCMA-8	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	354
	VL	EIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQ APRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK	355
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPATLSVSPGESATLSCRASQSVSSN LAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK	356
BCMA-9	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	357
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSKLAWYQQKPG QAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLEPEDFA VYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK	358
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSS KLAWYQQKPGQAPRLLMYGASIRATGIPDRFSGSGSGTEFT LTISSLEPEDFAVYYCQQYGSSSWTFGQGTKVEIK	359
BCMA-10	VH	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	360
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSTNLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK	361
	scFv	EVQLVETGGGVVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGST NLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPDRFSGGGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPPWTFGQGTKVEIK	362
BCMA-11	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSS	363
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYTLAFGQGTKVDIK	364
	scFv	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARESGDGMDVWGQGTTVTVSSASGGG GSGGRASGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQSYTLAFGQGTKVDIK	365
BCMA-12	VH	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSS	366
	VL	DIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLVHNSGKTYLNWFHQ RPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK	367

	scFv	QVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSTMVREDYWGQGTLVTVSSASGG GGSGGRASGGGGSDIVLTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSESLV HNSGKTYLNWFHQRPGQSPRRLIYEVSNRDSGVPDRFTGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPGTFGQGTKLEIK	368
BCMA-13	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	369
	VL	DIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKFLNWYHQTPGK APKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDIGT YYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	370
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSDIRLTQSPSPLSASVGDRVTITCQASEDINKF LNWYHQTPGKAPKLLIYDASTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLT INSLQPEDIGTYYCQQYESLPLTFGGGTKVEIK	371
BCMA-14	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	357
	VL	ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPG QGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAV YYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK	372
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGS NLAWYQQKPGQGPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQPEDFAVYYCQQYNDWLPVTFGQGTKVEIK	373
BCMA-15	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSS	333
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSSSLAWYQQKPGQ APRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	374
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFALSNHGMSWVRRA PGKGLEWVSGIVYSGSTYYAASVKGRFTISRDNSRNTLYLQ MNSLRPEDTAIYYCSAHGGESDVWGQGTTVTVSSASGGGG SGGRASGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIGSS SLAWYQQKPGQAPRLLMYGASSRASGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYAGSPPFTFGQGTKVEIK	375
BCMA-16	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLS SVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSS	376
	VL	ETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDIDDAMNWYQQKPG EAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSLTINNIESEDAAYY FCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK	377
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSAYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLRLS SVTAADTAVYYCARHWQEWPDAFDIWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSETTLTQSPAFMSATPGDKVIISCKASQDID DAMNWYQQKPGEAPLFIIQSATSPVPGIPPRFSGSGFGTDFSL TINNIESEDAAYYFCLQHDNFPLTFGQGTKLEIK	378
BCMA-17	VH	QVNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQP PGKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLR MTNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSS	379
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYNNLAWFQLKPGS APRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK	380

	scFv	VNLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLRTSGMCVSWIRQPP GKALEWLARIDWDEDKFYSTSLKTRLTISKDTSDNQVVLRM TNMDPADTATYYCARSGAGGTSATAFDIWGPGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DIYNNLAWFQLKPGSAPRSLMYAANKSQSGVPSRFSGSASG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQHYYRFPYSFGQGTKLEIK	381
BCMA-18	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSS	382
	VL	EIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	383
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAP GKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKTIAAVYAFDIWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEIVLTQSPLSLPVTPEEPASISCRSSQSLLHSN GYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPYTFGQGTKLEIK	384
BCMA-19	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSS	385
	VL	SYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQ APLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTISGVQAGDEA DFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL	386
	scFv	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAP GKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDLRGAFDIWGQGTMVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSSYVLTQSPSVSAAPGYTATISCGGNNIGTKSVH WYQQKPGQAPLLVIRDDSVRPSKIPGRFSGSNSGNMATLTIS GVQAGDEADFYCQVWDSDSEHVVFGGGTKLTVL	387
BCMA-20	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRA PGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVY MELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS	388
	VL	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGLSKKYVSWYQQKAGQ SPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADTATLTISGTQAMDEAD YYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL	389
	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKPSGYTVTSHYIHWVRRA PGQGLEWMGMINPSGGVTAYSQTLQGRVTMTSDTSSSTVY MELSSLRSEDTAMYYCAREGSGSGWYFDFWGRGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDGL SKKYVSWYQQKAGQSPVVLISRDKERPSGIPDRFSGSNSADT ATLTISGTQAMDEADYYCQAWDDTTVVFGGGTKLTVL	390
BCMA-21	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSS	391
	VL	DIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGIRNWLAWYQQKPG KAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDVA TYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK	392
	scFv	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARAGIAARLRGAFDIWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSSVSASVGDRVIITCRASQGI RNWLAWYQQKPGKAPNLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGA DFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPFTFGPGTKVDIK	393
BCMA-22	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGT MVTVSS	394
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQ APVLVLYGKNNRPSGVPDRFSGSRSGTTASLTITGAQAEDEA DYYCSSRDSSGDHLRVFGTGTKVTVL	395

	scFv	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAP GQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARRGGYQLLRWDVGLLRSAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARI TCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVLYGKNNRPSGVPDR FSGSRSGTTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGDHLRVFGT GTKVTVL	396
BCMA-23	VH	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQS PSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQ LKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSS	397
	VL	SSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLGNYYATWYQQKPGQ APVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNTASLTITGAQAEDEAD YYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	398
	scFv	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQS PSRGLEWLGRTYYRSKWYSFYAISLKSRIIINPDTSKNQFSLQ LKSVTPEDTAVYYCARSSPEGLFLYWFDPWGQGTLVTVSSG GDGSGGGGSGGGGSSSELTQDPAVSVALGQTIRITCQGDSLG NYYATWYQQKPGQAPVLVIYGTNNRPSGIPDRFSASSSGNT ASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGHHLLFGTGTKVTVL	399
BCMA-24	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSS	400
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSAYLAWYQQKPG QPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	401
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVEGSGSLDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS SAYLAWYQQKPGQPPRLLISGASTRATGIPDRFGGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFNGSSLFTFGQGTRLEIK	402
	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAP GKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQ MSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSS	403
BCMA-25	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNSLAWYQQKPGQ APRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAIY YCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	404
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFSRYPMSWVRQAP GKGLEWVSGISDSGVSTYYADSAKGRFTISRDNSKNTLFLQ MSSLRDEDTAVYYCVTRAGSEASDIWGQGTMVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNS LAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAIYYCQQFGTSSGLTFGGGTKLEIK	405
BCMA-26	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVT VSS	406
	VL	EIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAV YYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEIK	407
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAIYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTMVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTVSLSPGERATLSCR ASQSVSSSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTRLEI K	408
BCMA-27	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTV TVSS	409

	VL	EIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	410
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNTLKAEDTAVYYCARATYKRELRYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSTLSLSPGESATLSCRASQSVSTTFLAWYQQKPGQAPRLLIYGSSNRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYHSSPSWTFGQGTKVEIK	411
BCMA-28	VH	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSS	412
	VL	DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK	413
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARVGKAVPDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQTPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYSFGQGTRLEIK	414
BCMA-29	VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSS	415
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK	416
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAMHWVRQRPGKGLEWVASINWKGNSLAYGDSVKGRFAISRDNAKNTVFLQMNSLRTEDTAVYYCASHQGVAYYNYAMDVWGRGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRATQSIGSSFLAWYQQRPGQAPRLLIYGASQRATGIPDRFSGRGSGTDFTLTISRVEPEDSAVYYCQHYESSPSWTFGQGTKVEIK	417
BCMA-30	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSS	418
	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK	419
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVVRDGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGNGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRFTFGPGTKVDIK	420
BCMA-31	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSS	421
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK	422
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIPQTGTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSPSWTFGQGTRLEIK	423
BCMA-32	VH	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP	424

		GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQ MNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMV TVSS	
	VL	EIVMTQSPGTLSLSPGESATLSCRASQRVASNYLAWYQHKP GQAPSLLISGASSRATGVPDRFSGSGSGTDFTLAISRLEPEDS AVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKVEIK	425
	scFv	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTMSRENDKNSVFLQ MNSLRVEDTGVYYCARANYKRELRYYYGMDVWGQGTMV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGESATLSC RASQRVASNYLAWYQHKPGQAPSLLISGASSRATGVPDRFS GSGSGTDFTLAISRLEPEDSAVYYCQHYDSSPSWTFGQGTKV EIK	426
BCMA-33	VH	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSS	427
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLSSNFLAWYQQKPG QAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGTDFTLTITRLEPEDF AVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK	428
	scFv	EVQLLETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKALVGATGAFDIWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSL SSNFLAWYQQKPGQAPGLLIYGASNWATGTPDRFSGSGSGT DFTLTITRLEPEDFAVYYCQYYGTSPMYTFGQGTKVEIK	429
BCMA-34	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSS	430
	VL	DIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQ KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE DVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK	431
	scFv	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCVLWFGEGFDPWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIVLTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSN GYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVDIK	432
BCMA-35	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGT TVTVSS	433
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGTSSRATGISDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQHYGNSPPKFTFGPGTKLEIK	434
	scFv	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKVGYDSSGYYRDYYGMDVWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGTSSRATGISDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGNSPPKFTFGPGT KLEIK	435
BCMA-36	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVS S	436
	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSFLAWYQQKPG QAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK	437
	scFv	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKMGWSSGYLGAFDIWGQGTTVTVS	438

		SGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRAS QSVASSFLAWYQQKPGQAPRLLIYGASGRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGGSPRLTFGGGTKVDIK	
BCMA-37	VH	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQA PGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAY LQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVS A	439
	VL	DVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCRASQDVNTAVSWYQQKP GQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGSGSGADFTLTISSVQAEDL AVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDIK	440
	scFv	QIQLVQSGPDLKKPGETVKLSCKASGYTFTNFGMNWVKQA PGKGFKWMAWINTYTGESYFADDFKGRFAFSVETSATTAY LQINNLKTEDTATYFCARGEIYYGYDGGFAYWGQGTLVTVS AGGGGSGGGGSGGGGSDVVMTQSHRFMSTSVGDRVSITCR ASQDVNTAVSWYQQKPGQSPKLLIFSASYRYTGVPDRFTGS GSGADFTLTISSVQAEDLAVYYCQQHYSTPWTFGGGTKLDI K	441
BCMA-38	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSS	442
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSVIGAHLIHWYQQ KPGQPPKLLIYLASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEED DVAIYSCLQSRIFPRTFGGGTKLEIK	443
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSINWVKRAPG KGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGTSVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTD YSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFS LETSASTAYLQINNLKYEDTATYFCALDYSYAMDYWGQGT SVTVSS	444
BCMA-39	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVI NNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSS	445
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	446
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFRHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTESGVPIYADDFKGRFAFSVETSASTAYLVI NNLKDEDTASYFCSNDYLYSLDFWGQGTALTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGS HLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	447
BCMA-40	VH	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLV INNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSS	448
	VL	DIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIYWYQQK PGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDD VAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	446
	scFv	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTHYSMNWVKQAP GKGLKWMGRINTETGEPLYADDFKGRFAFSLETSASTAYLV INNLKNEDTATFFCSNDYLYSCDYWGQGTTLTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGS HLIYWYQQKPGQPPTLLIQLASNVQTGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVEEDDVAVYYCLQSRTIPRTFGGGTKLEIK	449

Таблица 17B
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Антитело	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512

BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPPFT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSDSEHVV	527
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHHLL	531
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNGSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVSNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512
BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNSPPKFT	541
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

BCMA-40	RASESVTILGSH LIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

Таблица 17C
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR легкой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Антитело	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-2	SQSISSSF	547	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-3	SQSLLHS NGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-4	SQSLLRN DGKTP	549	EVS	580	NIQFP	593
BCMA-5	SQSLLHS NGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-6	SQSISSY	546	GAS	578	SYKRA	594
BCMA-7	SQSLLYS NGYNY	550	LGS	579	GRQFPY	595
BCMA-8	SQSVSSN	551	GAS	578	YGSSL	596
BCMA-9	SQSVSSK	552	GAS	578	YGSSSW	597
BCMA-10	SQSVGST N	553	DAS	281	YGSSPPW	598
BCMA-11	SQSISSY	546	AAS	577	SYTL	599
BCMA-12	SESLVHN SGKTY	554	EVS	580	GTHWPG	600
BCMA-13	SEDINKF	555	DAS	281	YESLPL	601
BCMA-14	SQSVGS N	556	GAS	578	YNDWLPV	602
BCMA-15	SQSIGSS S	557	GAS	578	YAGSPPF	603
BCMA-16	SQDIDDA	558	SAT	581	HDNFPL	604
BCMA-17	SQDIYNN	559	AAN	582	YYRFPY	605
BCMA-18	SQSLLHS NGYNY	548	LGS	579	ALQTPY	592
BCMA-19	NNIGTKS	560	DDS	583	WDSDSEHV	606
BCMA-20	DGLSKK Y	561	RDK	584	WDDTTV	607
BCMA-21	SQGIRN W	562	AAS	577	YNSAPF	608
BCMA-22	NNIGSKS	563	GKN	585	RDSSGDHLR	609
BCMA-23	DSLGNY Y	564	GTN	277	RDSSGHHL	610
BCMA-24	SQSVSSA Y	565	GAS	578	YGSSFNGSSL F	611
BCMA-25	SQSVSNS	566	DAS	281	FGTSSGL	612
BCMA-26	SQSVSSS F	567	GAS	578	YHSSPSW	591
BCMA-27	SQSVSTT F	568	GSS	586	YHSSPSW	591
BCMA-28	SQSISSY	546	AAS	577	SYSTPY	590
BCMA-29	TQSIGSS F	569	GAS	578	YESSPSW	613
BCMA-30	SQSVSSS Y	570	GAS	578	YGSPPRF	614
BCMA-31	SQSVSSS Y	570	GAS	578	YGSSPSW	615
BCMA-32	SQRVAS NY	571	GAS	578	YDSSPSW	616
BCMA-33	SQSLSSN F	572	GAS	578	YGTSPMY	617

BCMA-34	SQSLLHSNGYNY	548	LGS	579	ALQTPL	618
BCMA-35	SQSVSSSY	570	GTS	587	YGNSPPKF	619
BCMA-36	SQSVASSF	573	GAS	578	YGGSPRL	620
BCMA-37	SQDVNTA	574	SAS	588	HYSTPW	621
BCMA-38	SESVSVIGAHL	575	LAS	589	SRIFPR	622
BCMA-39	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623
BCMA-40	SESVTILGSHL	576	LAS	589	SRTIPR	623

Таблица 17D
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR легкой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Антитело	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
BCMA-1	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYT	511
BCMA-2	RASQSISSSFLA	451	GASRRAT	483	QQYHSSPSWT	512
BCMA-3	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-4	KSSQSLLRNDGKTPLY	453	EVSNRFS	485	MQNIQFPS	514
BCMA-5	RSSQSLLHSNGYNYLN	454	LGSKRAS	486	MQALQTPYT	513
BCMA-6	RASQSISSYLN	450	GASTLAS	487	QQSYKRAS	515
BCMA-7	RSSQSLLYSNGYNYVD	455	LGSNRAS	484	MQGRQFPYS	516
BCMA-8	RASQSVSSNLA	456	GASTRAS	488	QQYGSSLT	517
BCMA-9	RASQSVSSKLA	457	GASIRAT	489	QQYGSSSWT	518
BCMA-10	RASQSVGSTNLA	458	DASNRAT	221	QQYGSSPPWT	519
BCMA-11	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYTLA	520
BCMA-12	KSSESLVHNSGKTYLN	459	EVSNRDS	490	MQGTHWPGT	521
BCMA-13	QASEDINKFLN	460	DASTLQT	491	QQYESLPLT	522
BCMA-14	RASQSVGSNLA	461	GASTRAT	492	QQYNDWLPVT	523
BCMA-15	RASQSIGSSSLA	462	GASSRAS	493	QQYAGSPPFT	524
BCMA-16	KASQDIDDAMN	463	SATSPVP	494	LQHDNFPLT	525
BCMA-17	RASQDIYNNLA	464	AANKSQS	495	QHYYRFPYS	526
BCMA-18	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPYT	513
BCMA-19	GGNNIGTKSVH	465	DDSVRPS	496	QVWDSDSEHVV	527
BCMA-20	SGDGLSKKYVS	466	RDKERPS	497	QAWDDTTVV	528
BCMA-21	RASQGIRNWLA	467	AASNLQS	498	QKYNSAPFT	529
BCMA-22	GGNNIGSKSVH	468	GKNNRPS	499	SSRDSSGDHLRV	530
BCMA-23	QGDSLGNYYAT	469	GTNNRPS	500	NSRDSSGHHLL	531
BCMA-24	RASQSVSSAYLA	470	GASTRAT	492	QHYGSSFNGSSLFT	532
BCMA-25	RASQSVSNSLA	471	DASSRAT	501	QQFGTSSGLT	533
BCMA-26	RASQSVSSSFLA	472	GASSRAT	502	QQYHSSPSWT	512

BCMA-27	RASQSVSTTFLA	473	GSSNRAT	503	QQYHSSPSWT	512
BCMA-28	RASQSISSYLN	450	AASSLQS	482	QQSYSTPYS	534
BCMA-29	RATQSIGSSFLA	474	GASQRAT	504	QHYESSPSWT	535
BCMA-30	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QQYGSPPRFT	536
BCMA-31	RASQSVSSSYLA	475	GASSRAT	502	QHYGSSPSWT	537
BCMA-32	RASQRVASNYLA	476	GASSRAT	502	QHYDSSPSWT	538
BCMA-33	RASQSLSSNFLA	477	GASNWAT	505	QYYGTSPMYT	539
BCMA-34	RSSQSLLHSNGYNYLD	452	LGSNRAS	484	MQALQTPLT	540
BCMA-35	RASQSVSSSYLA	475	GTSSRAT	506	QHYGNSPPKFT	541
BCMA-36	RASQSVASSFLA	478	GASGRAT	507	QHYGGSPRLT	542
BCMA-37	RASQDVNTAVS	479	SASYRYT	508	QQHYSTPWT	543
BCMA-38	RASESVSVIGAHLIH	480	LASNLET	509	LQSRIFPRT	544
BCMA-39	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545
BCMA-40	RASESVTILGSHLIY	481	LASNVQT	510	LQSRTIPRT	545

Таблица 17E
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Kabat

Антитело	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	NYAMS	1073	GISRSGENTYYADSVKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADSVKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	NFGIN	1074	WINPKNNNTNYAQKFQG	751	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	SDAMT	1075	VISGSGGTTYYADSVKG	752	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	NYGIT	1076	WISAYNGNTNYAQKFQG	753	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-10	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSVKG	643	ESGDGMDV	727
BCMA-12	DYYMS	628	YISSSGNTIYYADSVKG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-14	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	NHGMS	624	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	SSYYYWG	625	SIYYSGSAYYNPSLKS	640	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	TSGMCV	626	RIDWDEDKFYSTSLK	641	SGAGGTSATA	658

	S		T		FDI	
BCMA-18	SYSMN	627	SISSSSSYIYYADSVKG	642	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	DYYMS	628	YISSSGSTIYYADSVKG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	SHYIH	629	MINPSGGVTAYSQTLQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	SGGYYWS	630	YIYYSGSTYYNPSLKS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	SYAIS	631	GIIPIFGTANYAQKFQG	646	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	663
BCMA-23	SNSAAWN	632	RTYYRSKWYSFYAISLKS	647	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	RYPMS	634	GISDSGVSTYYADSAKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	DYAMH	635	GISWNSGSIGYADSVKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	DYAMH	635	SINWKGNSLAYGDSVKG	651	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VVRDGMDV	670
BCMA-31	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VGYDSSGYYRDYYGMDV	675
BCMA-36	SYAMS	633	AISGSGGSTYYADSVKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	NFGMN	636	WINTYTGESYFADDFKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	DYSIN	637	WINTETREPAYAYDFRG	653	DYSYAMDY	678
BCMA-39	HYSMN	638	RINTESGVPIYADDFKG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	HYSMN	638	RINTETGEPLYADDFKG	655	DYLYSCDY	680

Таблица 17F
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии со схемой нумерации по Chothia

Антитело	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNY	682	SRSGEN	702	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNF	684	NPKNNN	704	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	GFTFSSD	685	SGSGGT	705	LDSSGYYYARGPRY	725
BCMA-7	GYTFSNY	686	SAYNGN	706	GPYYYYMDV	726

BCMA-8	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-11	GFTFSDY	687	SSSGST	707	ESGDGMDV	727
BCMA-12	GFTFSDY	687	SSSGNT	708	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-14	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNH	681	VYSGS	701	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSSY Y	688	YYSGS	709	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	GFSLRTSG M	689	DWDED	710	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSY	690	SSSSSY	711	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	GFTFSDY	687	SSSGST	707	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSH	691	NPSGGV	712	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGG Y	692	YYSGS	709	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSY	693	IPIFGT	713	RGGYQLLRWDVGLLRSA FDI	663
BCMA-23	GDSVSSNS A	694	YYRSKWY	714	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRY	695	SDSGVS	716	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	GFTFDDY	683	SWNSGS	703	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDY	683	NWKGNS	717	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VVRDGMDV	670
BCMA-31	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	GFSFSSY	696	SGSGGS	715	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	VGYDSSGYYRDYYGMD V	675
BCMA-36	GFTFSSY	690	SGSGGS	715	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNF	697	NTYTGE	718	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDY	698	NTETRE	719	DYSYAMDY	678
BCMA-39	GYTFRHY	699	NTESGV	720	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHY	700	NTETGE	721	DYLYSCDY	680

Таблица 17G
Средства, связывающие BCMA - последовательности CDR тяжелой цепи в соответствии с комбинацией схем нумерации по Kabat и по Chothia

Антитело	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
BCMA-1	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-2	GFTFSNYAMS	730	GISRSGENTYYADSVKG	750	SPAHYYGGMDV	722
BCMA-3	GFTFDDYAMH	731	GISWNSGSIGYADSVKG	650	HSFLAY	723
BCMA-4	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-5	GYIFDNFGIN	732	WINPKNNNTNYAQKFQG	751	GPYYYQSYMDV	724
BCMA-6	GFTFSSDAMT	733	VISGSGGTTYYADSVKG	752	LDSSGYYYARGP RY	725
BCMA-7	GYTFSNYGIT	734	WISAYNGNTNYAQKFQG	753	GPYYYYMDV	726
BCMA-8	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-9	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-10	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-11	GFTFSDYYMS	735	YISSSGSTIYYADSVKG	643	ESGDGMDV	727
BCMA-12	GFTFSDYYMS	735	YISSSGNTIYYADSVKG	754	STMVREDY	728
BCMA-13	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656

BCMA-14	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-15	GFALSNHGMS	729	GIVYSGSTYYAASVKG	639	HGGESDV	656
BCMA-16	GGSISSSYYYWG	736	SIYYSGSAYYNPSLKS	640	HWQEWPDAFDI	657
BCMA-17	GFSLRTSGMCVS	737	RIDWDEDKFYSTSLKT	641	SGAGGTSATAFDI	658
BCMA-18	GFTFSSYSMN	738	SISSSSSYIYYADSVKG	642	TIAAVYAFDI	659
BCMA-19	GFTFSDYYMS	735	YISSSGSTIYYADSVKG	643	DLRGAFDI	660
BCMA-20	GYTVTSHYIH	739	MINPSGGVTAYSQTLQG	644	EGSGSGWYFDF	661
BCMA-21	GGSISSGGYYWS	740	YIYYSGSTYYNPSLKS	645	AGIAARLRGAFDI	662
BCMA-22	GGTFSSYAIS	741	GIIPIFGTANYAQKFQG	646	RGGYQLLRWDVGLLRSAFDI	663
BCMA-23	GDSVSSNSAAWN	742	RTYYRSKWYSFYAISLKS	647	SSPEGLFLYWFDP	664
BCMA-24	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VEGSGSLDY	665
BCMA-25	GITFSRYPMS	744	GISDSGVSTYYADSAKG	649	RAGSEASDI	666
BCMA-26	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-27	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ATYKRELRYYYGMDV	667
BCMA-28	GFTFDDYAMH	731	GISWNSGSIGYADSVKG	650	VGKAVPDV	668
BCMA-29	GFTFDDYAMH	731	SINWKGNSLAYGDSVKG	651	HQGVAYYNYAMDV	669
BCMA-30	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VVRDGMDV	670
BCMA-31	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	IPQTGTFDY	671
BCMA-32	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ANYKRELRYYYGMDV	672
BCMA-33	GFSFSSYAMS	745	AISGSGGSTYYADSVKG	648	ALVGATGAFDI	673
BCMA-34	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	WFGEGFDP	674
BCMA-35	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	VGYDSSGYYRDYYGMDV	675
BCMA-36	GFTFSSYAMS	743	AISGSGGSTYYADSVKG	648	MGWSSGYLGAFDI	676
BCMA-37	GYTFTNFGMN	746	WINTYTGESYFADDFKG	652	GEIYYGYDGGFAY	677
BCMA-38	GYTFTDYSIN	747	WINTETREPAYAYDFRG	653	DYSYAMDY	678
BCMA-39	GYTFRHYSMN	748	RINTESGVPIYADDFKG	654	DYLYSLDF	679
BCMA-40	GYTFTHYSMN	749	RINTETGEPLYADDFKG	655	DYLYSCDY	680

В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-1. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-2. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-3. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-4. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-5. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-6. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-7. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-8. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-9. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-10. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-11. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-12. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-13. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-14. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-15. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-16. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-17. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-18. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-19. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-20. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-21. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-22. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR

из BCMA-23. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-24. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-25. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-26. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-27. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-28. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-29. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-30. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-31. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-32. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-33. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-34. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-35. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-36. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-37. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-38. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-39. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности CDR из BCMA-40.

В некоторых вариантах осуществления CDR определены согласно нумерации по Kabat, как представлено в табл. 17B и 17E. В других вариантах осуществления CDR определены согласно нумерации по Chothia, как представлено в табл. 17C и 17F. В еще нескольких других вариантах осуществления CDR определены согласно комбинации нумераций по Kabat и по Chothia, как представлено в табл. 17D и 17G.

В некоторых вариантах осуществления TBM типа 2, ABM3 которых связывается с BCMA, могут содержать последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей любого из от BCMA-1 до BCMA-40.

В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-1, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-2, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-3, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-4, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-5, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-6, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-7, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-8, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-9, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-10, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-11, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-12, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-13, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-14, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-15, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-16, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-17, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-18, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-19, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-20, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-21, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-22, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-23, представленные в табл. 17A. В некоторых вариантах осуществления ABM содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-24, представленные в табл. 17A. В некоторых

вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-25, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-26, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-27, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-28, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-29, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-30, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-31, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-32, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-33, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-34, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-35, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-36, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-37, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-38, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-39, представленные в табл. 17А. В некоторых вариантах осуществления АВМ содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-40, представленные в табл. 17А.

Нуклеиновые кислоты и клетки-хозяева.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены нуклеиновые кислоты (т.е. полинуклеотиды), кодирующие CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы кодируются одной нуклеиновой кислотой. В других вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы кодируются совокупностью (например, двумя, тремя, четырьмя или больше) нуклеиновых кислот.

Одна нуклеиновая кислота может кодировать CD19-связывающую молекулу, которая содержит одну полипептидную цепь, CD19-связывающую молекулу, которая содержит две или более полипептидные цепи, или часть CD19-связывающей молекулы, которая содержит более двух полипептидных цепей (например, одна нуклеиновая кислота может кодировать две полипептидные цепи CD19-связывающей молекулы, содержащей три, четыре или больше полипептидных цепей, или три полипептидные цепи CD19-связывающей молекулы, содержащей четыре или больше полипептидных цепей). Для индивидуального контроля экспрессии открытые рамки считывания, кодирующие две или более полипептидные цепи, могут находиться под контролем отдельных элементов, регулирующих транскрипцию (например, промоторов и/или энхансеров). Открытые рамки считывания, кодирующие два или более полипептида, могут также находиться под контролем одних и тех же элементов, регулирующих транскрипцию, и могут быть отделены последовательностями внутреннего участка посадки рибосомы (IRES), что обеспечивает возможность трансляции с образованием отдельных полипептидов.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула, содержащая две или более полипептидные цепи, кодируется двумя или более нуклеиновыми кислотами. Количество нуклеиновых кислот, кодирующих CD19-связывающую молекулу, может равняться количеству полипептидных цепей в CD19-связывающей молекуле (например, если более чем одна полипептидная цепь кодируется одной нуклеиновой кислотой) или быть меньшим, чем это количество.

Нуклеиновые кислоты могут представлять собой ДНК или РНК (например, мРНК).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены клетки-хозяева и векторы, содержащие нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению. Нуклеиновые кислоты могут присутствовать в одном векторе или отдельных векторах, присутствующих в одной и той же клетке-хозяине или отдельных клетках-хозяевах, как более подробно описано в данном документе ниже.

Векторы.

В настоящем изобретении предусмотрены векторы, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие CD19-связывающую молекулу или компонент CD19-связывающей молекулы, описанные в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие АВМ на основе иммуноглобулина, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие Fc-домен, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотиды, кодирующие рекомбинантный АВМ на основе молекулы, отличной от иммуноглобулина, описанный в данном документе. Вектор может кодировать один или

несколько АВМ, один или несколько Fc-доменов, один или несколько АВМ на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, или любую их комбинацию (например, если несколько компонентов или субкомпонентов кодируются в виде одной полипептидной цепи). В одном варианте осуществления векторы содержат нуклеотидные последовательности, описанные в данном документе. Векторы включают без ограничения вирус, плазмиду, космиду, фаг лямбда или искусственную хромосому дрожжей (YAC).

Можно использовать многочисленные векторные системы. Например, в одном классе векторов используются ДНК-элементы, которые получены из вирусов животных, таких как, например, вирус папилломы крупного рогатого скота, вирус полиомы, аденовирус, вирус осповакцины, бакуловирус, ретровирусы (вирус саркомы Рауса, MMTV или MOMLV) или вирус SV40. В другом классе векторов используются РНК-элементы, полученные из РНК-содержащих вирусов, таких как вирус леса Семлики, вирус восточного энцефалита лошадей и флавивирусы.

Кроме того, клетки, которые стабильно интегрировали ДНК в свои хромосомы, могут быть отобраны посредством введения одного или нескольких маркеров, которые обеспечивают возможность отбора трансфицированных клеток-хозяев. Маркер может обеспечивать, например, прототрофность для ауксотрофного хозяина, устойчивость к биоцидам (например, антибиотикам) или устойчивость к тяжелым металлам, таким как медь и т.п. Селектируемый маркерный ген может быть непосредственно связан с последовательностями ДНК, которые должны экспрессироваться, либо введен в ту же самую клетку путем котрансформации. Дополнительные элементы также могут быть необходимы для оптимального синтеза мРНК. Эти элементы могут включать в себя сигналы сплайсинга, а также промоторы транскрипции, энхансеры и сигналы терминации.

После того, как вектор экспрессии или последовательность ДНК, содержащие конструкции, были подготовлены для экспрессии, векторами экспрессии можно трансфицировать соответствующую клетку-хозяина или векторы экспрессии можно вводить в соответствующую клетку-хозяина. Для достижения этого можно использовать различные методики, такие как, например, слияние протопластов, осаждение фосфатом кальция, электропорация, ретровирусная трансдукция, вирусная трансфекция, генная пушка, трансфекция с использованием липидов или другие традиционные методики. Способы и условия культивирования полученных в результате трансфицированных клеток и извлечения экспрессированных полипептидов известны специалистам в данной области и могут быть изменены или оптимизированы в зависимости от конкретных используемых вектора экспрессии и клетки-хозяина, представляющей собой клетку млекопитающего, исходя из настоящего описания.

Клетки.

В настоящем изобретении также предусмотрены клетки-хозяева, содержащие нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева являются генетически сконструированными так, что они содержат одну или несколько нуклеиновых кислот, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления клетки-хозяева являются генетически сконструированными с применением кассеты экспрессии. Фраза "кассета экспрессии" относится к нуклеотидным последовательностям, которые способны влиять на экспрессию гена у хозяев, совместимых с такими последовательностями. Такие кассеты могут содержать промотор, открытую рамку считывания с интронами или без них и сигнал терминации. Также можно применять дополнительные факторы, необходимые или полезные при осуществлении экспрессии, такие как, например, индуцируемый промотор.

В настоящем изобретении также предусмотрены клетки-хозяева, содержащие векторы, описанные в данном документе.

Клетка может представлять собой без ограничения эукариотическую клетку, бактериальную клетку, клетку насекомого или клетку человека. Подходящие эукариотические клетки включают без ограничения клетки Vero, клетки HeLa, клетки COS, клетки CHO, клетки HEK293, клетки BHK и клетки MDCKII. Подходящие клетки насекомых включают без ограничения клетки Sf9.

CD19-связывающие молекулы с увеличенным периодом полужизни in vivo.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть модифицированы так, чтобы характеризоваться увеличенным периодом полужизни in vivo.

Для увеличения периода полужизни CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению можно применять ряд стратегий. Например, это можно осуществлять посредством химического связывания с полиэтиленгликолем (PEG), PEG ReCODE, остовом антитела, полисиаловой кислотой (PSA), гидроксиэтилкрахмалом (HES), альбуминсвязывающими лигандами и углеводными защитными фрагментами; посредством генетического слияния с белками, связывающимися с белками сыворотки крови, такими как альбумин, IgG, FcRn и трансферрин; посредством связывания (генетического или химического) с другими связывающими компонентами, которые связываются с белками сыворотки крови, такими как нанотела, Fab, дарпины, авимеры, аффитела и антикалины; посредством генетического слияния с rPEG, альбумином, доменом альбумина, альбуминсвязывающими белками и Fc; или посредством включения в наноносители, составы с медленным высвобождением или медицинские устройства.

Для продления циркуляции CD19-связывающих молекул в сыворотке крови in vivo молекулы инертного полимера, такого как высокомолекулярный PEG, могут быть присоединены к CD19-

связывающим молекулам с помощью линкера с несколькими функциональными группами или без него посредством сайт-специфической конъюгации PEG с N- или С-концом полипептида, содержащего CD19-связывающую молекулу, либо посредством эпсилон-аминогрупп, присутствующих в остатках лизина. Для пегилирования CD19-связывающей молекулы можно осуществлять реакцию молекулы с полиэтиленгликолем (PEG), таким как реакционноспособный сложный эфир или альдегидное производное PEG, в условиях, при которых одна или несколько PEG-групп присоединяются к CD19-связывающим молекулам. Пегилирование можно осуществлять посредством реакции ацилирования или реакции алкилирования с реакционноспособной молекулой PEG (или аналогичным реакционноспособным водорастворимым полимером). Предполагается, что используемый в данном документе термин "полиэтиленгликоль" охватывает любую из форм PEG, которые применялись для дериватизации других белков, как, например, моно(С1-С10)алкокси- или арилоксиполиэтиленгликоль или полиэтиленгликоль-малеимид. В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула, подлежащая пегилированию, представляет собой агликозилированное антитело. Будет применяться дериватизация с помощью линейного или разветвленного полимера, которая приводит к минимальной потере биологической активности. Степень конъюгации можно тщательно отслеживать с помощью SDS-PAGE и масс-спектрометрии для обеспечения надлежащей конъюгации молекул PEG с антителами. Непрореагировавший PEG можно отделить от конъюгатов антитело-PEG с помощью эксклюзионной или ионообменной хроматографии. PEG-дериватизированные антитела можно тестировать в отношении связывающей активности, а также в отношении эффективности in vivo с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области, например, с помощью иммунологических анализов, описанных в данном документе. Способы пегилирования белков известны и могут применяться по отношению к CD19-связывающим молекулам по настоящему изобретению. См., например, EP 0154316 авторства Nishimura et al. и EP 0401384 авторства Ishikawa et al.

Другие модифицированные технологии пегилирования включают преобразующую технологию химически ортогонального направленного конструирования (PEG ReCODE), при которой химически определенные боковые цепи включаются в состав биосинтетических белков посредством преобразующей системы, которая содержит тРНК-синтетазу и тРНК. Данная технология позволяет включать более чем 30 новых аминокислот в биосинтетические белки в клетках E. coli, дрожжей и млекопитающих. тРНК включает стандартную аминокислоту в любое место, где расположен кодон "янтарь", превращая кодон "янтарь" из стоп-кодона в кодон, который передает сигнал о включении химически определенной аминокислоты.

Технология рекомбинантного пегилирования (rPEG) также может применяться для увеличения периода полужизни в сыворотке крови. Данная технология предусматривает генетическое слияние неструктурированного белкового хвоста из 300-600 аминокислот с существующим фармацевтическим белком. Поскольку кажущийся молекулярный вес такой неструктурированной белковой цепи в приблизительно 15 раз превышает ее фактический молекулярный вес, период полужизни белка в сыворотке крови значительно увеличивается. В отличие от традиционного пегилирования, для которого требуется химическая конъюгация и повторная очистка, способ изготовления значительно упрощается, и продукт является однородным.

Полисиалирование представляет собой другую технологию, в которой используется природный полимер полисиаловая кислота (PSA) для продления срока действия и улучшения стабильности терапевтических пептидов и белков. PSA представляет собой полимер сиаловой кислоты (сахар). При применении для доставки лекарственного средства на основе белка и терапевтического пептида полисиаловая кислота обеспечивает защитную микросреду при конъюгации. Это увеличивает срок действия терапевтического белка в кровотоке и предотвращает его распознавание иммунной системой. Полимер, представляющий собой PSA, в естественных условиях обнаруживается в организме человека. Его начали использовать некоторые бактерии, которые эволюционировали на протяжении миллионов лет, для покрытия им своих клеточных стенок. Эти полисиалированные в естественных условиях бактерии затем были способны благодаря молекулярной мимикрии противодействовать защитной системе организма. PSA, которая является совершенной природной технологией малозаметности, можно с легкостью получать из таких бактерий в больших количествах и с заданными физиче/скими характеристиками. Бактериальная PSA является полностью неиммуногенной, даже когда связана с белками, так как она является химически идентичной PSA в организме человека.

Другая технология предусматривает применение производных гидроксиэтилкрахмала ("HES"), связанных с CD19-связывающими молекулами. HES представляет собой модифицированный природный полимер, полученный из крахмала восковидной кукурузы, и может быть метаболизирован ферментами организма. Растворы HES обычно вводят для восполнения недостающего объема крови и улучшения реологических свойств крови. Модификация CD19-связывающей молекулы с помощью HES позволяет продлить период полужизни в кровотоке путем увеличения стабильности молекулы, а также путем снижения почечного клиренса, что приводит к увеличению биологической активности. Изменяя различные параметры, такие как молекулярный вес HES, можно адаптировать к конкретным требованиям широкий спектр конъюгатов HES-CD19-связывающая молекула.

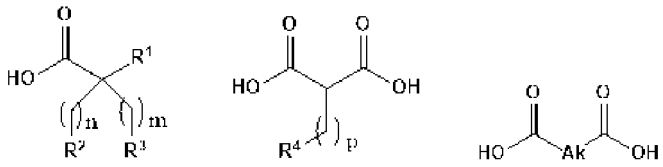
CD19-связывающие молекулы, характеризующиеся увеличенным периодом полужизни in vivo, также можно получать посредством введения одной или нескольких аминокислотных модификаций (т.е. замен, вставок или делеций) в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (например, Fc или шарнирный фрагмент Fc-домена). См., например, международную публикацию № WO 98/23289; международную публикацию № WO 97/34631 и патент США № 6277375.

Кроме того, CD19-связывающие молекулы могут быть конъюгированы с альбумином, доменом альбумина, альбуминсвязывающим белком или альбуминсвязывающим антителом или фрагментами данного антитела для обеспечения большей стабильности молекул in vivo или их более длительного периода полужизни in vivo. Методики являются хорошо известными, см., например, международные публикации № WO 93/15199, WO 93/15200 и WO 01/77137; а также европейский патент № EP 413622.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с одним или несколькими полипептидами человеческого сывороточного альбумина (HSA) или с их частью. Использование альбумина в качестве компонента слитого белка, содержащего альбумин, в качестве носителя для различных белков было предложено в WO 93/15199, WO 93/15200 и EP 413622. Также было предложено использование N-концевых фрагментов HSA для слияния с полипептидами (EP 399666). Соответственно, посредством генетического или химического слияния или конъюгации молекул с альбумином можно стабилизировать или увеличить срок хранения и/или сохранить активность молекулы в течение продолжительных периодов времени в растворе in vitro и/или in vivo. Дополнительные способы, относящиеся к продуктам слияния с HSA, можно найти, например, в WO 2001077137 и WO 200306007. В одном варианте осуществления экспрессия слитого белка осуществляется в линиях клеток млекопитающих, например, в линиях клеток CHO.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с антителом или фрагментом данного антитела, которые связываются с альбумином, например, с человеческим сывороточным альбумином (HSA). Альбуминсвязывающее антитело или фрагмент данного антитела могут представлять собой Fab, scFv, Fv, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело, VHH-домен верблюдовых, VH- или VL-домен или полноразмерное моноклональное антитело (mAb).

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению также могут быть слиты с жирной кислотой для увеличения их периода полужизни. Жирные кислоты, подходящие для связывания с биомолекулой, были описаны в уровне техники, например, в WO 2015/200078, WO 2015/191781, US2013/0040884. Подходящие жирные кислоты, увеличивающие период полужизни, включают жирные кислоты, которые определены как C6-70алкильная, C6-70алкенильная или C6-70алкинильная цепь, каждая из которых замещена по меньшей мере одной карбоновой кислотой (на/пример, 1, 2, 3 или 4 CO_2H) и необязательно дополнительно замещена гидроксильной группой. Например, описанные в данном документе CD19-связывающие молекулы могут быть связаны с жирной кислотой, имеющей любую из следующих формул A1, A2 или A3:



A1, A2 или A3,

R^1 представляет собой CO_2H или H;

R^2, R^3 и R^4 независимо друг от друга представляют собой H, OH, CO_2H, $-CH=CH_2$ или $-C\equiv CH$;

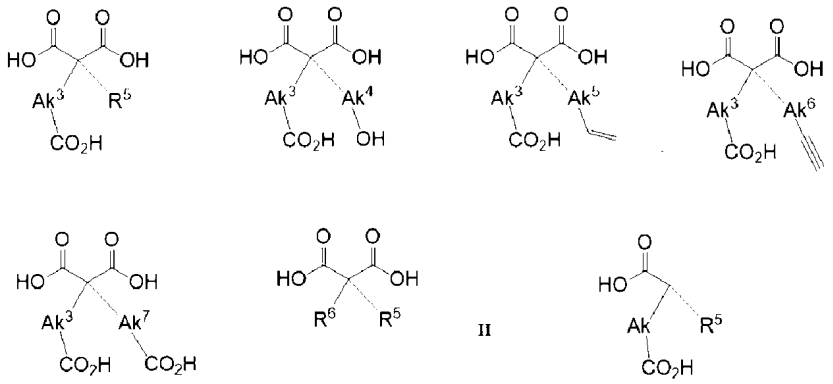
Ak представляет собой разветвленный C_6-C_{30}-алкилен;

n, m и p независимо друг от друга представляют собой целое число от 6 до 30;

или ее амидом, сложным эфиром или фармацевтически приемлемой солью.

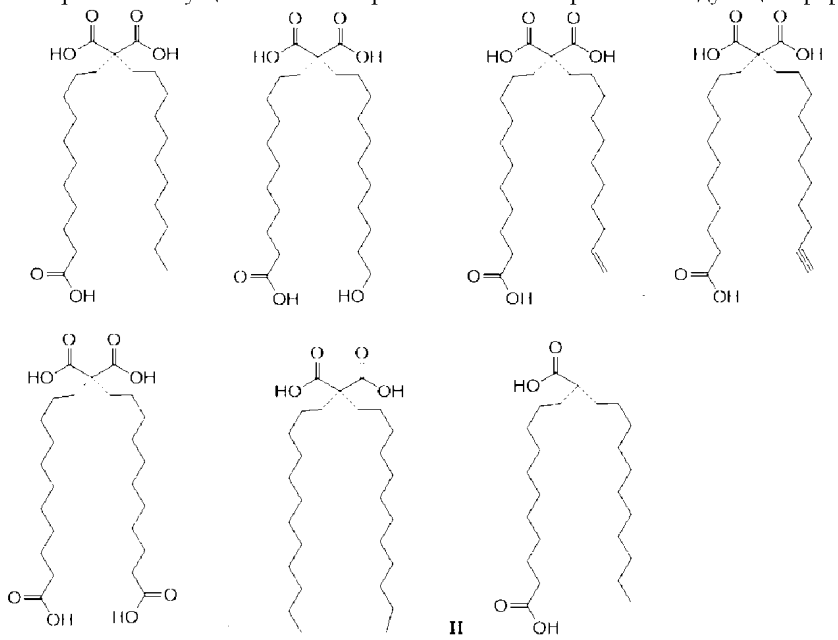
В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет формулу A1, например, жирная кислота формулы A1, где n и m независимо представляют собой число от 8 до 20, например, от 10 до 16. В другом варианте осуществления жирнокислотный фрагмент имеет формулу A1, и где по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой CO_2H.

В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:

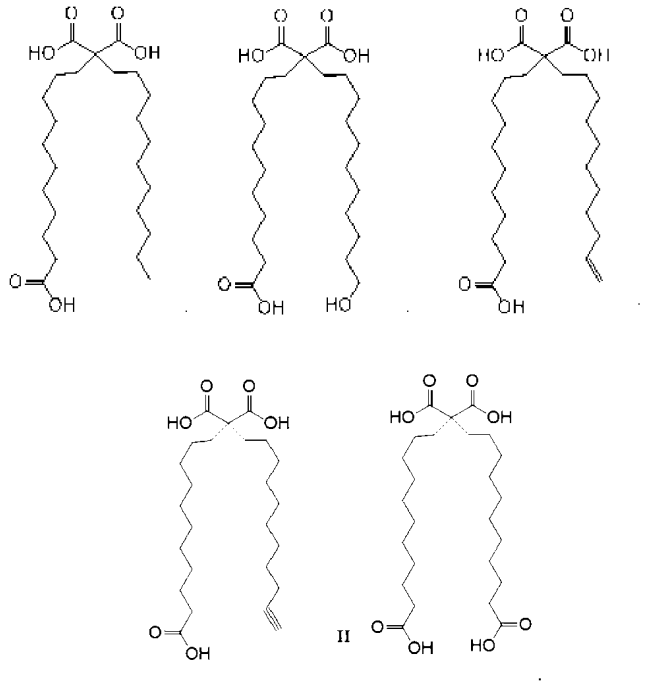


где Ak^3, Ak^4, Ak^5, Ak^6 и Ak^7 независимо представляют собой (C_{8-20})алкилен, R^5 и R^6 независимо представляют собой (C_{8-20})алкил.

В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:



В некоторых вариантах осуществления жирная кислота выбрана из следующих формул:



В некоторых вариантах осуществления жирная кислота имеет формулу A2 или A3. В конкретном варианте осуществления конъюгат содержит жирнокислотный фрагмент формулы A2, где p представляет собой число от 8 до 20, или жирнокислотный фрагмент формулы A3, где Ak представляет собой C_{8-20}алкилен.

Конъюгаты антител и лекарственных средств.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть конъюгированы, например, посредством линкера, с фрагментом, представляющим собой лекарственное средство. Для удобства такие конъюгаты называются в данном документе конъюгатами антител и лекарственных средств (или "ADC"), несмотря на тот факт, что в основе одного или нескольких ABM могут лежать неиммуноглобулиновые каркасные структуры, например, в случае с MBM, содержащей один или несколько ABM на основе молекул, отличных от иммуноглобулинов, таких как ABM для TCR, содержащий аффилин-144160.

В определенных аспектах фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, проявляет цитотоксическую или цитостатическую активность. В одном варианте осуществления фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, выбран из майтанзиноида, ингибитора кинезиноподобного белка KIF11, ингибитора V-ATPазы (H+-ATPазы вакуолярного типа), проапоптотического средства, ингибитора Bcl2 (белка 2 B-клеточной лимфомы), ингибитора MCL1 (белка 1 миелоидноклеточного лейкоза), ингибитора HSP90 (белка теплового шока 90), ингибитора IAP (ингибитора апоптоза), ингибитора mTOR (механистической мишени рапамицина), стабилизатора микротрубочек, дестабилизатора микротрубочек, ауристатина, доластатина, MetAP (метионинаминопептидазы), ингибитора CRM1 (белка 1 поддержания структуры хромосом), ингибитора DPPIV (дипептидилпептидазы IV), ингибитора протеасом, ингибитора реакции переноса фосфорильной группы в митохондриях, ингибитора синтеза белка, ингибитора киназы, ингибитора CDK2 (циклинзависимой киназы 2), ингибитора CDK9 (циклинзависимой киназы 9), ингибитора кинезина, ингибитора HDAC (деацетилаз гистонов), средства, повреждающего ДНК, средства, алкилирующего ДНК, ДНК-интеркалятора, средства, связывающегося с малой бороздкой ДНК, ингибитора РНК-полимеразы, ингибитора топоизомеразы или ингибитора DHFR (дигидрофолатредуктазы). В некоторых вариантах осуществления фрагмент, представляющий собой лекарственное средство, представляет собой ион радиоактивного металла, такой как излучатели альфа-частиц, такие как 213Bi, или макроциклические хелаторы, пригодные для конъюгации ионов радиоактивных металлов, в том числе без ограничения 131In, 131LU, 131Y, 131Ho, 131Sm, с полипептидами. В одном варианте осуществления макроциклический хелатор представляет собой 1,4,7,10-тетраазациклододекан-N,N',N",N'"-тетрауксусную кислоту (DOTA).

В одном варианте осуществления линкер выбран из расщепляемого линкера, нерасщепляемого линкера, гидрофильного линкера, предварительно заряженного линкера или линкера на основе дикарбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления ADC представляют собой соединения в соответствии со структурной формулой (I):

$$[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$$

или их соли, где каждый "D" представляет собой независимо от других цитотоксическое и/или цитостатическое средство ("лекарственное средство"); каждый "L" представляет собой независимо от других линкер; "Ab" представляет собой CD19-связывающую молекулу, описанную в данном документе; каждый "XY" представляет собой связь, образованную между функциональной группой R^x в линкере и "комплементарной" функциональной группой R^y в антителе, и n представляет собой количество связанных лекарственных средств или соотношение лекарственное средство:антитело (DAR) в ADC.

Некоторые варианты осуществления различных антител (Ab), которые могут содержаться в ADC, включают различные варианты осуществления CD19-связывающих молекул, описанные выше.

В некоторых вариантах осуществления ADC и/или солей структурной формулы (I) все D являются одинаковыми, и/или все L являются одинаковыми.

Некоторые варианты осуществления цитотоксических и/или цитостатических средств (D) и линкеров (L), которые могут содержаться в ADC по настоящему изобретению, а также количества цитотоксических и/или цитостатических средств, связанных с ADC, более подробно описаны ниже.

Цитотоксические и/или цитостатические средства.

Цитотоксические и/или цитостатические средства могут представлять собой любые средства, которые, как известно, подавляют рост и/или репликацию клеток, и в частности раковых и/или опухолевых клеток, и/или уничтожают их. В литературе известны многочисленные средства, обладающие цитотоксическими и/или цитостатическими свойствами. Неограничивающие примеры классов цитотоксических и/или цитостатических средств включают в качестве примера и без ограничения радионуклиды, алкилирующие средства, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, ДНК-интеркалирующие средства (например, средства, связывающиеся с бороздками, такие как средства, связывающиеся с малой бороздкой), антиметаболиты РНК/ДНК, модуляторы клеточного цикла, ингибиторы киназ, ингибиторы синтеза белка, ингибиторы деацетилаз гистонов, ингибиторы митохондрий и антимитотические средства.

Ниже приведены конкретные неограничивающие примеры средств в пределах некоторых из этих

различных классов.

Алкилирующие средства: асалей ((L-лейцин, N-[N-ацетил-4-[бис-(2-хлорэтил)амино]-D/L-фенилаланил]-, этиловый сложный эфир; NSC 167780; регистрационный № по CAS 3577897)); AZQ ((1,4-циклогексадиен-1,4-дикарбаминовая кислота, 2,5-бис(1-азиридинил)-3,6-диоксо-, диэтиловый сложный эфир; NSC 182986; регистрационный № по CAS 57998682)); BCNU ((N,N'-бис(2-хлорэтил)-N-нитрозомочевина; NSC 409962; регистрационный № по CAS 154938)); бусульфан (1,4-бутандиолдиметансульфонат; NSC 750; регистрационный № по CAS 55981); (карбоксифталато)платина (NSC 27164; регистрационный № по CAS 65296813); CBDCA ((цис-(1,1-циклобутандикарбоксилато)диаминоплатина(II)); NSC 241240; регистрационный № по CAS 41575944)); CCNU ((N-(2-хлорэтил)-N'-циклогексил-N-нитрозомочевина; NSC 79037; регистрационный № по CAS 13010474)); CHIP (ипроплатин; NSC 256927); хлорамбуцил (NSC 3088; регистрационный № по CAS 305033); хлорозотоцин ((2-[[[(2-хлорэтил)нитрозамино]карбонил]амино]-2-дезокси-D-глюкопираноза; NSC 178248; регистрационный № по CAS 54749905)); цис-платина (цисплатин; NSC 119875; регистрационный № по CAS 15663271); кломезон (NSC 338947; регистрационный № по CAS 88343720); цианоморфолинодоксорубицин (NCS 357704; регистрационный № по CAS 88254073); циклодизон (NSC 348948; регистрационный № по CAS 99591738); диангидрогалактит (5,6-диэпоксидульцит; NSC 132313; регистрационный № по CAS 23261203); фтордопан (5-[(2-хлорэтил)(2-фторэтил)амино]-6-метилурацил; NSC 73754; регистрационный № по CAS 834913); гепсульфам (NSC 329680; регистрационный № по CAS 96892578); гикантон (NSC 142982; регистрационный № по CAS 23255938); мелфалан (NSC 8806; регистрационный № по CAS 3223072); метил-CCNU (1-(2-хлорэтил)-3-(транс-4-метилциклогексан)-1-нитрозомочевина; NSC 95441; 13909096); митомицин C (NSC 26980; регистрационный № по CAS 50077); митозоламид (NSC 353451; регистрационный № по CAS 85622953); азотистый иприт (гидрохлорид бис(2-хлорэтил)метиламина; NSC 762; регистрационный № по CAS 55867); PCNU ((1-(2-хлорэтил)-3-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-нитрозомочевина; NSC 95466; регистрационный № по CAS 13909029)); пиперазиновый алкилятор (дигидрохлорид (1-(2-хлорэтил)-4-(3-хлорпропил)пиперазина; NSC 344007)); пиперазиндион (NSC 135758; регистрационный № по CAS 41109802); пипоброман ((N,N-бис(3-бромпропионил)пиперазин; NSC 25154; регистрационный № по CAS 54911)); порфиромицин (N-метилмитомицин C; NSC 56410; регистрационный № по CAS 801525); спирогидантоиновый иприт (NSC 172112; регистрационный № по CAS 56605164); тероксирон (триглицидилизоцианурат; NSC 296934; регистрационный № по CAS 2451629); тетраплатин (NSC 363812; регистрационный № по CAS 62816982); тиотепа (N,N',N''-три-1,2-эт,андиилтиофосфорамид; NSC 6396; регистрационный № по CAS 52244); триэтиленмеламин (NSC 9706; регистрационный № по CAS 51183); урациловый иприт (десметилдопан; NSC 34462; регистрационный № по CAS 66751); Yoshi-864 (гидрохлорид бис(3-мезилоксипропил)амина; NSC 102627; регистрационный № по CAS 3458228).

Ингибиторы топоизомеразы I: камптотецин (NSC 94600; регистрационный № по CAS 7689-03-4); различные производные и аналоги камптотецина (например, NSC 100880, NSC 603071, NSC 107124, NSC 643833, NSC 629971, NSC 295500, NSC 249910, NSC 606985, NSC 74028, NSC 176323, NSC 295501, NSC 606172, NSC 606173, NSC 610458, NSC 618939, NSC 610457, NSC 610459, NSC 606499, NSC 610456, NSC 364830 и NSC 606497); морфолиноизоксорубицин (NSC 354646; регистрационный № по CAS 89196043); SN-38 (NSC 673596; регистрационный № по CAS 86639-52-3).

Ингибиторы топоизомеразы II: доксорубицин (NSC 123127; регистрационный № по CAS 25316409); амонафид (бензизохинолиндион; NSC 308847; регистрационный № по CAS 69408817); м-AMSA ((4'-(9-акридиниламино)-3'-метоксиметансульфонанилид; NSC 249992; регистрационный № по CAS 51264143)); производное антрапиразола (NSC 355644); этопозид (VP-16; NSC 141540; регистрационный № по CAS 33419420); пиразолоакридин (пиразоло[3,4,5-kl]акридин-2(6H)пропанамин, 9-метокси-N,N-диметил-5-нитро-, монометансульфонат; NSC 366140; регистрационный № по CAS 99009219); гидрохлорид бисантрена (NSC 337766; регистрационный № по CAS 71439684); даунорубицин (NSC 821151; регистрационный № по CAS 23541506); дезоксидоксорубицин (NSC 267469; регистрационный № по CAS 63950061); митоксантрон (NSC 301739; регистрационный № по CAS 70476823); меногарил (NSC 269148; регистрационный № по CAS 71628961); N,N-дибензилдауномицин (NSC 268242; регистрационный № по CAS 70878512); оксантразол (NSC 349174; регистрационный № по CAS 105118125); рубидазон (NSC 164011; регистрационный № по CAS 36508711); тенипозид (VM-26; NSC 122819; регистрационный № по CAS 29767202).

ДНК-интеркалирующие средства: антрамицин (регистрационный № по CAS 4803274); чикамицин A (регистрационный № по CAS 89675376); томаймицин (регистрационный № по CAS 35050556); DC-81 (регистрационный № по CAS 81307246); сибиромицин (регистрационный № по CAS 12684332); производное пирролобензодиазепина (регистрационный № по CAS 945490095); SGD-1882 ((S)-2-(4-аминофенил)-7-метокси-8-(3-4-(S)-7-метокси-2-(4-метоксифенил)-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5-(11aH)-он); SG2000 (SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(пропан-1,3-диилбис(окси)бис(7-метокси-2-метилен-2,3-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-5(11aH)-он); NSC 694501; регистрационный № по CAS 232931576).

Антиметаболиты РНК/ДНК: L-аланозин (NSC 153353; регистрационный № по CAS 59163416); 5-азацитидин (NSC 102816; регистрационный № по CAS 320672); 5-фторурацил (NSC 19893; регистрационный № по CAS 51218); ацивицин (NSC 163501; регистрационный № по CAS 42228922); производное аминоптерина N-[2-хлор-5-[[(2,4-диамино-5-метил-6-хиназолинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновая кислота (NSC 132483); производное аминоптерина N-[4-[[(2,4-диамино-5-этил-6-хиназолинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновая кислота (NSC 184692); производное аминоптерина моногидрат N-[2-хлор-4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]амино]бензоил]-L-аспарагиновой кислоты (NSC 134033); антифолат ((N^{α}-(4-амино-4-дезокситероил)-N^{7}-гемифталоил-L-орнитин; NSC 623017)); растворимый антифолат Бейкера (NSC 139105; регистрационный № по CAS 41191042); дихлораллиллаусон (2-(3,3-дихлораллил)-3-гидрокси-1,4-нафтохинон; NSC 126771; регистрационный № по CAS 36417160); бреквинар (NSC 368390; регистрационный № по CAS 96201886); фторафур (пролекарство; 5-фтор-1-(тетрагидро-2-фурил)урацил; NSC 148958; регистрационный № по CAS 37076689); 5,6-дигидро-5-азацитидин (NSC 264880; регистрационный № по CAS 62402317); метотрексат (NSC 740; регистрационный № по CAS 59052); производное метотрексата (N-[[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]-1-нафталинил]карбонил]-L-глутаминовая кислота; NSC 174121); PALA (N-(фосфоноацетил)-L-аспартат; NSC 224131; регистрационный № по CAS 603425565); пиразофурин (NSC 143095; регистрационный № по CAS 30868305); триметрексат (NSC 352122; регистрационный № по CAS 82952645).

Антиметаболиты ДНК: 3-HP (NSC 95678; регистрационный № по CAS 3814797); 2'-дезокси-5-фторуридин (NSC 27640; регистрационный № по CAS 50919); 5-HP (NSC 107392; регистрационный № по CAS 19494894); α-TGDR (α-2'-дезокси-6-тиогуанозин; NSC 71851; регистрационный № по CAS 2133815); глицинат афидиколина (NSC 303812; регистрационный № по CAS 92802822); Ara-C (цитозинарабинозид; NSC 63878; регистрационный № по CAS 69749); 5-аза-2'-дезоксицитидин (NSC 127716; регистрационный № по CAS 2353335); β-TGDR (β-2'-дезокси-6-тиогуанозин; NSC 71261; регистрационный № по CAS 789617); циклоцитидин (NSC 145668; регистрационный № по CAS 10212256); гуаназол (NSC 1895; регистрационный № по CAS 1455772); гидроксимочевина (NSC 32065; регистрационный № по CAS 127071); инозингликодиальдегид (NSC 118994; регистрационный № по CAS 23590990); макбецин II (NSC 330500; регистрационный № по CAS 73341738); пиразолоимидазол (NSC 51143; регистрационный № по CAS 6714290); тиогуанин (NSC 752; регистрационный № по CAS 154427); тиопурин (NSC 755; регистрационный № по CAS 50442).

Модуляторы клеточного цикла: силибинин (регистрационный № по CAS 22888-70-6); галлат эпигаллокатехина (EGCG; регистрационный № по CAS 989515); производные процианидина (например, процианидин A1 [регистрационный № по CAS 103883030], процианидин B1 [регистрационный № по CAS 20315257], процианидин B4 [регистрационный № по CAS 29106512], арекатанин B1 [регистрационный № по CAS 79763283]); изофлавоны (например, генистеин [4',5,7-тригидроксиизофлавон; регистрационный № по CAS 446720], дайдзеин [4',7-дигидроксиизофлавон, регистрационный № по CAS 486668]; индол-3-карбинол (регистрационный № по CAS 700061); кверцетин (NSC 9219; регистрационный № по CAS 117395); эстрамустин (NSC 89201; регистрационный № по CAS 2998574); нокодазол (регистрационный № по CAS 31430189); подофиллотоксин (регистрационный № по CAS 518285); тартрат винорелбина (NSC 608210; регистрационный № по CAS 125317397); криптофицин (NSC 667642; регистрационный № по CAS 124689652).

Ингибиторы киназ: афатиниб (регистрационный № по CAS 850140726); акситиниб (регистрационный № по CAS 319460850); ARRY-438162 (биниметиниб) (регистрационный № по CAS 606143899); босутиниб (регистрационный № по CAS 380843754); кабозантиниб (регистрационный № по CAS 1140909483); церитиниб (регистрационный № по CAS 1032900256); кризотиниб (регистрационный № по CAS 877399525); дабрафениб (регистрационный № по CAS 1195765457); дазатиниб (NSC 732517; регистрационный № по CAS 302962498); эрлотиниб (NSC 718781; регистрационный № по CAS 183319699); эверолимус (NSC 733504; регистрационный № по CAS 159351696); фостаматиниб (NSC 745942; регистрационный № по CAS 901119355); гефитиниб (NSC 715055; регистрационный № по CAS 184475352); ибрутиниб (регистрационный № по CAS 936563961); иматиниб (NSC 716051; регистрационный № по CAS 220127571); лапатиниб (регистрационный № по CAS 388082788); ленватиниб (регистрационный № по CAS 857890392); мубритиниб (CAS 366017096); нилотиниб (регистрационный № по CAS 923288953); нинтеданиб (регистрационный № по CAS 656247175); палбоциклиб (регистрационный № по CAS 571190302); пазопаниб (NSC 737754; регистрационный № по CAS 635702646); пегаптаниб (регистрационный № по CAS 222716861); понатиниб (регистрационный № по CAS 1114544318); рапамицин (NSC 226080; регистрационный № по CAS 53123889); регорафениб (регистрационный № по CAS 755037037); AP 23573 (ридафоролимус) (регистрационный № по CAS 572924540); INCB018424 (руксолитиниб) (регистрационный № по CAS 1092939177); ARRY-142886 (селуметиниб) (NSC 741078; регистрационный № по CAS 606143-52-6); сиролимус (NSC 226080; регистрационный № по CAS 53123889); сорафениб (NSC 724772; регистрационный № по CAS 475207591); сунитиниб (NSC 736511; регистрационный № по CAS 341031547); тофацитиниб (регистрационный № по CAS 477600752); темсиролимус (NSC 683864; регист-

рационный № по CAS 163635043); траметиниб (регистрационный № по CAS 871700173); вандетаниб (регистрационный № по CAS 443913733); вемурафениб (регистрационный № по CAS 918504651); SU6656 (регистрационный № по CAS 330161870); CEP-701 (лесауртиниб) (регистрационный № по CAS 111358884); XL019 (регистрационный № по CAS 945755566); PD-325901 (регистрационный № по CAS 391210109); PD-98059 (регистрационный № по CAS 167869218); конкурирующие с ATP ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103 (регистрационный № по CAS 371935749), PP242 (регистрационный № по CAS 1092351671), PP30 (регистрационный № по CAS 1092788094), торин 1 (регистрационный № по CAS 1222998368), LY294002 (регистрационный № по CAS 154447366), XL-147 (регистрационный № по CAS 934526893), CAL-120 (регистрационный № по CAS 870281348), ETP-45658 (регистрационный № по CAS 1198357797), PX 866 (регистрационный № по CAS 502632668), GDC-0941 (регистрационный № по CAS 957054307), BGT226 (регистрационный № по CAS 1245537681), BEZ235 (регистрационный № по CAS 915019657), XL-765 (регистрационный № по CAS 934493762).

Ингибиторы синтеза белка: акрифлавин (регистрационный № по CAS 65589700); амикацин (NSC 177001; регистрационный № по CAS 39831555); арбекацин (регистрационный № по CAS 51025855); астромицин (регистрационный № по CAS 55779061); азитромицин (NSC 643732; регистрационный № по CAS 83905015); беканамицин (регистрационный № по CAS 4696768); хлортетрациклин (NSC 13252; регистрационный № по CAS 64722); кларитромицин (NSC 643733; регистрационный № по CAS 81103119); клиндамицин (регистрационный № по CAS 18323449); кломоциклин (регистрационный № по CAS 1181540); циклогексимид (регистрационный № по CAS 66819); дактиномицин (NSC 3053; регистрационный № по CAS 50760); далфопристин (регистрационный № по CAS 112362502); демеклоциклин (регистрационный № по CAS 127333); дибекацин (регистрационный № по CAS 34493986); дигидрострептомицин (регистрационный № по CAS 128461); диритромицин (регистрационный № по CAS 62013041); доксициклин (регистрационный № по CAS 17086281); эметин (NSC 33669; регистрационный № по CAS 483181); эритромицин (NSC 55929; регистрационный № по CAS 114078); флуритромицин (регистрационный № по CAS 83664208); фрамицетин (неомицин B; регистрационный № по CAS 119040); гентамицин (NSC 82261; регистрационный № по CAS 1403663); глицилциклины, такие как тигециклин (регистрационный № по CAS 220620097); гигромицин B (регистрационный № по CAS 31282049); изепамицин (регистрационный № по CAS 67814760); джозамицин (NSC 122223; регистрационный № по CAS 16846245); канамицин (регистрационный № по CAS 8063078); кетолиды, такие как телитромицин (регистрационный № по CAS 191114484), цетромицин (регистрационный № по CAS 205110481) и солитромицин (регистрационный № по CAS 760981837); линкомицин (регистрационный № по CAS 154212); лимециклин (регистрационный № по CAS 992212); меклоциклин (NSC 78502; регистрационный № по CAS 2013583); метациклин (рондомицин; NSC 356463; регистрационный № по CAS 914001); мидекамицин (регистрационный № по CAS 35457808); миноциклин (NSC 141993; регистрационный № по CAS 10118908); миокамицин (регистрационный № по CAS 55881077); неомицин (регистрационный № по CAS 119040); нетилмицин (регистрационный № по CAS 56391561); олеандомицин (регистрационный № по CAS 3922905); оксазолидиноны, такие как эперезолид (регистрационный № по CAS 165800044), линезолид (регистрационный № по CAS 165800033), посизолид (регистрационный № по CAS 252260029), радезолид (регистрационный № по CAS 869884786), ранбезолид (регистрационный № по CAS 392659380), сутезолид (регистрационный № по CAS 168828588), тедизолид (регистрационный № по CAS 856867555); окситетрациклин (NSC 9169; регистрационный № по CAS 2058460); паромомицин (регистрационный № по CAS 7542372); пенимепициклин (регистрационный № по CAS 4599604); ингибиторы пептидилтрансферазы, например, хлорамфеникол (NSC 3069; регистрационный № по CAS 56757) и его производные, такие как азидамфеникол (регистрационный № по CAS 13838089), флорфеникол (регистрационный № по CAS 73231342) и тиамфеникол (регистрационный № по CAS 15318453), а также плевромутилины, такие как ретапамулин (регистрационный № по CAS 224452668), тиамулин (регистрационный № по CAS 55297955), вальнемулин (регистрационный № по CAS 101312929); пирлимицин (регистрационный № по CAS 79548735); пуромицин (NSC 3055; регистрационный № по CAS 53792); хинупристин (регистрационный № по CAS 120138503); рибостамицин (регистрационный № по CAS 53797356); рокитамицин (регистрационный № по CAS 74014510); ролитетрациклин (регистрационный № по CAS 751973); рокситромицин (регистрационный № по CAS 80214831); сизомицин (регистрационный № по CAS 32385118); спектиномицин (регистрационный № по CAS 1695778); спирамицин (регистрационный № по CAS 8025818); стрептограмины, такие как пристинамицин (регистрационный № по CAS 270076603), хинупристин/далфопристин (регистрационный № по CAS 126602899) и виргиниамицин (регистрационный № по CAS 11006761); стрептомицин (регистрационный № по CAS 57921); тетрациклин (NSC 108579; регистрационный № по CAS 60548); тобрамицин (регистрационный № по CAS 32986564); тролеандомицин (регистрационный № по CAS 2751099); тилозин (регистрационный № по CAS 1401690); вердамицин (регистрационный № по CAS 49863481).

Ингибиторы деацетилаз гистонов: абексиностат (регистрационный № по CAS 783355602); белиностат (NSC 726630; регистрационный № по CAS 414864009); чидамид (регистрационный № по CAS 743420022); энтиностат (регистрационный № по CAS 209783802); гивиностат (регистрационный № по CAS 732302997); моцетиностат (регистрационный № по CAS 726169739); панобиностат (регистрацион-

ный № по CAS 404950807); квизиностат (регистрационный № по CAS 875320299); резминостат (регистрационный № по CAS 864814880); ромидепсин (регистрационный № по CAS 128517077); сульфорафан (регистрационный № по CAS 4478937); тиоуреидобутиронитрил (Kevetrin™; регистрационный № по CAS 6659890); вальпроевая кислота (NSC 93819; регистрационный № по CAS 99661); вориностат (NSC 701852; регистрационный № по CAS 149647789); ACY-1215 (роцилиностат; регистрационный № по CAS 1316214524); CUDC-101 (регистрационный № по CAS 1012054599); CHR-2845 (тефиностат; регистрационный № по CAS 914382608); CHR-3996 (регистрационный № по CAS 1235859138); 4SC-202 (регистрационный № по CAS 910462430); CG200745 (регистрационный № по CAS 936221339); SB939 (прациностат; регистрационный № по CAS 929016966).

Ингибиторы митохондрий: панкратистатин (NSC 349156; регистрационный № по CAS 96281311); родамин-123 (регистрационный № по CAS 63669709); эдельфозин (NSC 324368; регистрационный № по CAS 70641519); сукцинат d-альфа-токоферола (NSC 173849; регистрационный № по CAS 4345033); соединение 11β (регистрационный № по CAS 865070377); аспирин (NSC 406186; регистрационный № по CAS 50782); эллиптицин (регистрационный № по CAS 519233); берберин (регистрационный № по CAS 633658); церуленин (регистрационный № по CAS 17397896); GX015-070 (Obatoclax®; 2-(2-((3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен)-3-метокси-2H-пиррол-5-ил)-1H-индол; NSC 729280; регистрационный № по CAS 803712676); целастрол (триптерин; регистрационный № по CAS 34157830); метформин (NSC 91485; регистрационный № по CAS 1115704); бриллиантовый зеленый (NSC 5011; регистрационный № по CAS 633034); ME-344 (регистрационный № по CAS 1374524556).

Антимитотические средства: аллоколхицин (NSC 406042); ауристатины, такие как MMAE (монометилауристатин E; регистрационный № по CAS 474645-27-7) и MMAF (монометилауристатин F; регистрационный № по CAS 745017-94-1); галихондрин B (NSC 609395); колхицин (NSC 757; регистрационный № по CAS 64868); производное колхицина (N-бензоилдеацетилбензамид; NSC 33410; регистрационный № по CAS 63989753); доластатин 10 (NSC 376128; регистрационный № по CAS 110417-88-4); майтанзин (NSC 153858; регистрационный № по CAS 35846-53-8); розоксин (NSC 332598; регистрационный № по CAS 90996546); таксол (NSC 125973; регистрационный № по CAS 33069624); производное таксола (2'-N-[3-(диметиламино)пропил]глутарамат таксола; NSC 608832); тиоколхицин (3-деметилтиоколхицин; NSC 361792); тритилцистеин (NSC 49842; регистрационный № по CAS 2799077); сульфат винбластина (NSC 49842; регистрационный № по CAS 143679); сульфат винкристина (NSC 67574; регистрационный № по CAS 2068782).

Любое из этих средств, которые содержат или которые могут быть модифицированы таким образом, чтобы они содержали сайт прикрепления к CD19-связывающей молекуле, может быть включено в ADC, раскрытые в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксическое и/или цитостатическое средство представляет собой антимитотическое средство.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксическое и/или цитостатическое средство представляет собой ауристатин, например, монометилауристатин E ("MMAE") или монометилауристатин F ("MMAF").

Линкеры для ADC.

В ADC по настоящему изобретению цитотоксические и/или цитостатические средства связаны с CD19-связывающей молекулой посредством линкеров для ADC. Линкер для ADC, связывающий цитотоксическое и/или цитостатическое средство с CD19-связывающей молекулой в ADC, может быть коротким, длинным, гидрофобным, гидрофильным, гибким или жестким или может состоять из сегментов, каждый из которых независимо обладает одним или несколькими из вышеуказанных свойств, так что линкер может содержать сегменты, обладающие различными свойствами. Линкеры могут быть поливалентными, так что они ковалентно связывают более одного средства с одним сайтом в CD19-связывающей молекуле, или моновалентными, так что они ковалентно связывают одно средство с одним сайтом в CD19-связывающей молекуле.

Как будет понятно специалисту в данной области, линкеры для ADC связывают цитотоксические и/или цитостатические средства с CD19-связывающей молекулой посредством образования ковалентной связи с цитотоксическим и/или цитостатическим средством в одном местоположении и ковалентной связи с CD19-связывающей молекулой в другом. Ковалентные связи образуются посредством реакции между функциональными группами в линкере для ADC и функциональными группами в средствах и CD19-связывающей молекуле. Используемое в данном документе выражение "линкер для ADC" предполагает включение (i) неконъюгированных форм линкера для ADC, которые содержат функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, и функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с CD19-связывающей молекулой; (ii) частично конъюгированных форм линкера для ADC, которые содержат функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с CD19-связывающей молекулой, и которые при этом являются ковалентно связанными с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, или наоборот; и (iii) полностью конъюгированных форм линкера для ADC, которые являются ковалентно

связанными как с цитотоксическим и/или цитостатическим средством, так и с CD19-связывающей молекулой. В некоторых вариантах осуществления линкеров для ADC и ADC по настоящему изобретению, а также синтонов, применяемых для конъюгации линкеров, связанных со средствами, с CD19-связывающими молекулами, фрагменты, содержащие функциональные группы в линкере для ADC, и ковалентные связи, образованные между линкером для ADC и CD19-связывающей молекулой, конкретно проиллюстрированы в виде R_x и XY соответственно.

Линкеры для ADC могут являться, хотя и не обязательно должны являться, химически стабильными в условиях вне клетки и могут быть разработаны таким образом, чтобы они расщеплялись, разлагались и/или иным образом специфично разрушались внутри клетки. В качестве альтернативы можно применять линкеры для ADC, которые не разработаны таким образом, чтобы они специфично расщеплялись или разрушались внутри клетки. Выбор стабильного или нестабильного линкера для ADC может зависеть от токсичности цитотоксического и/или цитостатического средства. В случае со средствами, которые являются токсичными для нормальных клеток, можно применять стабильные линкеры. Можно использовать средства, которые являются селективными или нацеливающимися и характеризуются низкой токсичностью в отношении нормальных клеток, при этом химическая стабильность линкера для ADC во внеклеточной среде является менее важной. Известно большое разнообразие линкеров для ADC, применимых для связывания лекарственных средств с CD19-связывающими молекулами в качестве составной части ADC. Любой из этих линкеров для ADC, а также другие линкеры для ADC можно применять для связывания цитотоксических и/или цитостатических средств с CD19-связывающей молекулой в ADC по настоящему изобретению.

Иллюстративные поливалентные линкеры для ADC, которые можно применять для связывания множества цитотоксических и/или цитостатических средств с одной CD19-связывающей молекулой, описаны, например, в WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640. Например, технология линкеров Flexiмer, разработанная Mersana и соавт., обладает потенциалом обеспечения получения ADC с высоким DAR и хорошими физико-химическими свойствами. Как показано ниже, технология от Mersana основана на включении молекул лекарственного средства в солюбилизирующий полиацетальный каркас с помощью последовательности сложноэфирных связей. Данная методика обеспечивает получение ADC с высокой нагрузкой (до 20 DAR) при сохранении в то же время хороших физико-химических свойств.

Дополнительные примеры линкеров дендритного типа можно найти в US 2006/116422; US 2005/271615; de Groot et al., 2003, Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494; Amir et al., 2003, Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499; Shamis et al., 2004, J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731; Sun et al., 2002, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215; Sun et al., 2003, Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768; King et al., 2002, Tetrahedron Letters 43:1987-1990.

Иллюстративные моновалентные линкеры для ADC, которые можно применять, описаны, например, в Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100; Kitson et al., 2013, CROs-MOs--Chemica-ggi--Chemistry Today 31(4):30-38; Ducry et al., 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13; Zhao et al., 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623; патенте США № 7223837; патенте США № 8568728; патенте США № 8535678 и WO 2004010957.

В качестве примера и без ограничения, некоторые расщепляемые и нерасщепляемые линкеры для ADC, которые могут быть включены в ADC, описаны ниже.

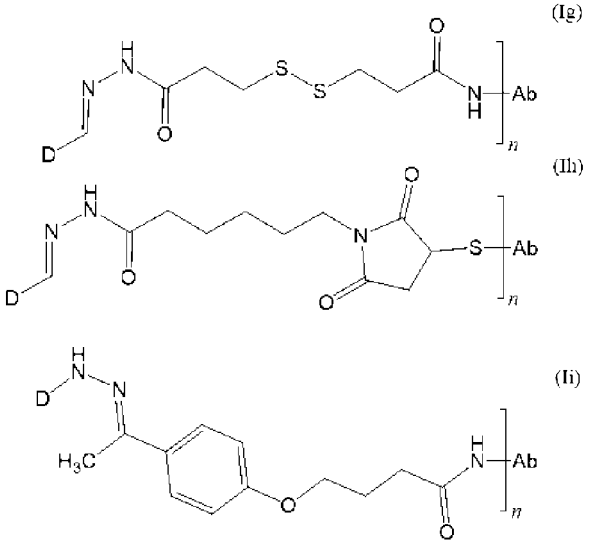
Расщепляемые линкеры для ADC.

В определенных вариантах осуществления выбранный линкер для ADC является расщепляемым in vivo. Расщепляемые линкеры для ADC могут содержать химически или ферментативно нестабильные или разрушаемые связи. В случае с расщепляемыми линкерами для ADC высвобождение лекарственного средства обычно зависит от процессов внутри клетки, таких как восстановление в цитоплазме, воздействие кислых условий в лизосоме или расщепление посредством специфичных протеаз или других ферментов в клетке. Расщепляемые линкеры для ADC обычно содержат одну или несколько химических связей, которые являются химически либо ферментативно расщепляемыми, тогда как остальная часть линкера для ADC является нерасщепляемой. В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит химически неустойчивую группу, такую как гидразоновые и/или дисульфидные группы. В линкерах, содержащих химически неустойчивые группы, используются различия в свойствах между плазмой крови и некоторыми цитоплазматическими компартментами. Внутриклеточные условия, содействующие высвобождению лекарственного средства гидразонсодержащими линкерами для ADC, представляют собой кислую среду эндосом и лизосом, тогда как дисульфидсодержащие линкеры для ADC восстанавливаются в цитозоле, который содержит высокие концентрации тиолов, например, глутатиона. В определенных вариантах осуществления стабильность линкера для ADC, содержащего химически неустойчивую группу, в плазме крови можно увеличить посредством введения стерического несоответствия с использованием заместителей вблизи химически неустойчивой группы.

Кислотонеустойчивые группы, такие как гидразоновые, остаются интактными в ходе системного кровообращения в среде крови с нейтральным pH (pH 7,3-7,5) и подвергаются гидролизу и высвобожда-

ют лекарственное средство после интернализации ADC в слабокислые эндосомальные (pH 5,0-6,5) и лизосомальные (pH 4,5-5,0) компартменты клетки. Было показано, что данный pH-зависимый механизм высвобождения связан с неспецифическим высвобождением лекарственного средства. Для увеличения стабильности гидразоновой группы линкера для ADC линкер для ADC можно изменять посредством химической модификации, например, замещения, что обеспечивает возможность перестраивания для достижения более эффективного высвобождения в лизосоме со сведенными к минимуму потерями в кровотоке.

Гидразонсодержащие линкеры для ADC могут содержать дополнительные сайты расщепления, такие как дополнительные кислотонеустойчивые сайты расщепления и/или ферментативно неустойчивые сайты расщепления. ADC, содержащие иллюстративные гидразонсодержащие линкеры для ADC, включают в себя следующие структуры:



где D и Ab представляют собой цитотоксическое и/или цитостатическое средство (лекарственное средство) и Ab соответственно, и n представляет собой количество линкеров для ADC с лекарственным средством, связанных с CD19-связывающей молекулой. В определенных линкерах для ADC, таких как линкер (Ig), линкер для ADC содержит две расщепляемые группы - дисульфидный и гидразоновый фрагменты. В случае с такими линкерами для ADC для эффективного высвобождения немодифицированного лекарственного средства в свободной форме требуется кислое значение pH или восстановление дисульфида и кислое значение pH. Было показано, что такие линкеры, как (Ih) и (Ii), являются эффективными с одним гидразоновым сайтом расщепления.

Дополнительные линкеры для ADC, которые остаются интактными в ходе системного кровообращения и подвергаются гидролизу и высвобождают лекарственное средство, когда ADC интернализируется в кислые клеточные компартменты, содержат карбонаты. Такие линкеры для ADC могут быть применимыми в случаях, когда цитотоксическое и/или цитостатическое средство может быть ковалентно присоединено посредством атома кислорода.

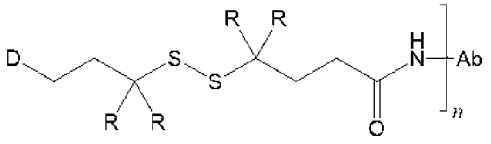
Другие кислотонеустойчивые группы, которые могут быть включены в линкеры для ADC, включают в себя цис-аконитилсодержащие линкеры для ADC. Химические свойства цис-аконитила обусловлены карбоновой кислотой, смежной с амидной связью, что обеспечивает ускорение гидролиза амидов в кислых условиях.

Расщепляемые линкеры для ADC могут также содержать дисульфидную группу. Дисульфиды являются термодинамически стабильными при физиологическом значении pH и разработаны таким образом, чтобы они высвобождали лекарственное средство при интернализации внутрь клеток, где цитозоль обеспечивает в значительной степени более восстановительную среду по сравнению с внеклеточной средой. Для разрыва дисульфидных связей обычно требуется присутствие цитоплазматического тиольного кофактора, такого как (восстановленный) глутатион (GSH), так что дисульфидсодержащие линкеры для ADC являются довольно стабильными в кровотоке, селективно высвобождая лекарственное средство в цитозоле. Внутриклеточный ферментный белок дисульфидизомераза или подобные ферменты, способные расщеплять дисульфидные связи, могут также способствовать предпочтительному расщеплению дисульфидных связей внутри клеток. Сообщалось, что GSH присутствует в клетках в диапазоне концентраций 0,5-10 мМ по сравнению со в значительной степени более низкой концентрацией GSH или цистеина, наиболее широко распространенного низкомолекулярного тиола, в кровотоке при примерно 5 опухолевых клетках, при этом нарушенный ток крови приводит к состоянию гипоксии, в результате чего повышается активность восстановительных ферментов и, следовательно, еще больше возрастают концентрации глутатиона. В определенных вариантах осуществления стабильность дисульфидсодержащего линкера для ADC in vivo можно повысить посредством химической модификации линкера для ADC, на-

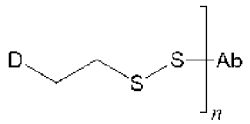
пример, посредством применения стерического несоответствия рядом с дисульфидной связью.

ADC, содержащие иллюстративные дисульфидсодержащие линкеры для ADC, включают в себя следующие структуры:

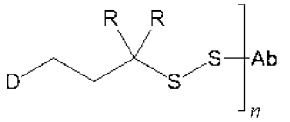
(Ij)



(Ik)



(Il)



где D и Ab представляют собой лекарственное средство и CD19-связывающую молекулу соответственно, при этом n представляет собой количество линкеров для ADC с лекарственным средством, связанных с CD19-связывающей молекулой, и R в каждом случае независимо выбран, например, из водорода или алкила. В определенных вариантах осуществления увеличение стерического несоответствия рядом с дисульфидной связью приводит к увеличению стабильности линкера для ADC. Структуры, такие как (Ij) и (Il), демонстрируют увеличенную стабильность in vivo, если одна или несколько групп R выбраны из низшего алкила, такого как метил.

Другой тип расщепляемого линкера для ADC, который можно применять, представляет собой линкер для ADC, который специфично расщепляется ферментом. Такие линкеры для ADC, как правило, представляют собой линкеры на основе пептидов или содержат пептидные участки, которые выступают в качестве субстратов для ферментов. Линкеры для ADC на основе пептидов оказываются более стабильными в плазме крови и внеклеточной среде, чем химически неустойчивые линкеры для ADC. Пептидные связи обычно характеризуются хорошей стабильностью в сыворотке крови, поскольку лизосомальные протеолитические ферменты обладают очень низкой активностью в крови вследствие наличия эндогенных ингибиторов и неблагоприятно высокого значения pH крови по сравнению с лизосомами. Высвобождение лекарственного средства из CD19-связывающей молекулы происходит специфично благодаря действию лизосомальных протеаз, например, катепсина и плазмина. Эти протеазы могут присутствовать на повышенных уровнях в определенных опухолевых клетках.

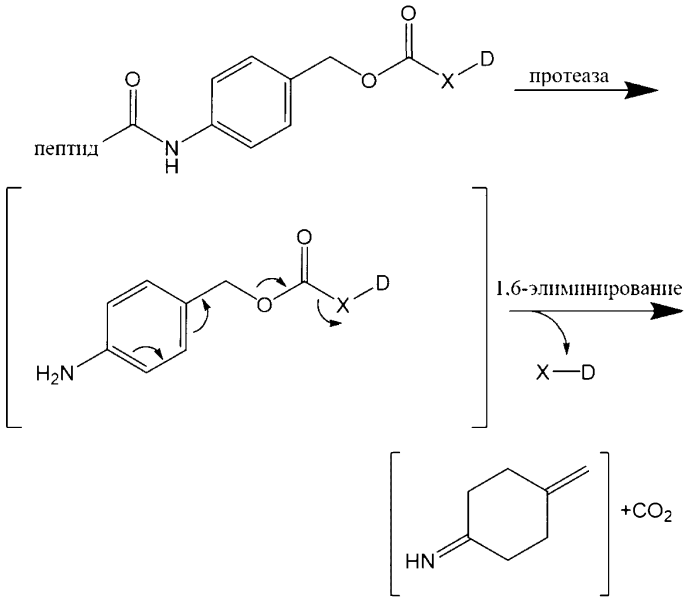
В иллюстративных вариантах осуществления расщепляемый пептид выбран из тетрапептидов, таких как Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO: 755), Ala-Leu-Ala-Leu (SEQ ID NO: 756), или дипептидов, таких как Val-Cit, Val-Ala, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, Phe-Lys, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, нор-Val-(D)Asp, Ala-(D)Asp 5, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Me3Lys-Pro, фенил-Gly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AM Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, AW Met-(D)Lys и Asn-(D)Lys. В определенных вариантах осуществления дипептиды могут быть выбраны вместо более длинных полипептидов вследствие гидрофобности более длинных пептидов.

Были описаны разнообразные расщепляемые линкеры для ADC на основе дипептидов, применимые для связывания лекарственных средств, таких как доксорубицин, митомицин, камптотецин, пирролобензодиазепин, таллизомицин и ауристатин/представители семейства ауристатинов, с CD19-связывающими молекулами (см. Dubowchik et al., 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872; Dubowchik et al., 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346; Walker et al., 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219; Walker et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4323-4327; Sutherland et al., 2013, Blood 122: 1455-1463; и Francisco et al., 2003, Blood 102:1458-1465). Все эти дипептидные линкеры для ADC или модифицированные варианты этих дипептидных линкеров для ADC можно применять в ADC по настоящему изобретению. Другие дипептидные линкеры для ADC, которые можно применять, включают в себя линкеры, которые можно найти в ADC, таких как брентуксимаб-ведотин SGN-35 от Seattle Genetics (Adcetris™), SGN-75 от Seattle Genetics (антитело к CD-70, Val-Cit-монометилауристатин F (MMAF)), SGN-CD33A от Seattle Genetics (антитело к CD-33, Val-Ala-(SGD-1882)), глембатумумаб от Celldex Therapeutics (CDX-011) (антитело к NMB, Val-Cit-монометилауристатин E (MMAE)) и PSMA-ADC от Cytogen (PSMA-ADC-1301) (антитело к PSMA, Val-Cit-MMAE).

Ферментативно расщепляемые линкеры для ADC могут содержать саморазлагающийся спейсер для пространственного отделения лекарственного средства от сайта ферментативного расщепления. Прямое присоединение лекарственного средства к пептидному линкеру для ADC может в результате приводить к

протеолитическому высвобождению аддукта лекарственного средства с аминокислотой, в результате чего, таким образом, ухудшается его активность. Применение саморазлагающегося спейсера обеспечивает возможность элиминирования полностью активного химически немодифицированного лекарственного средства при гидролизе амидных связей.

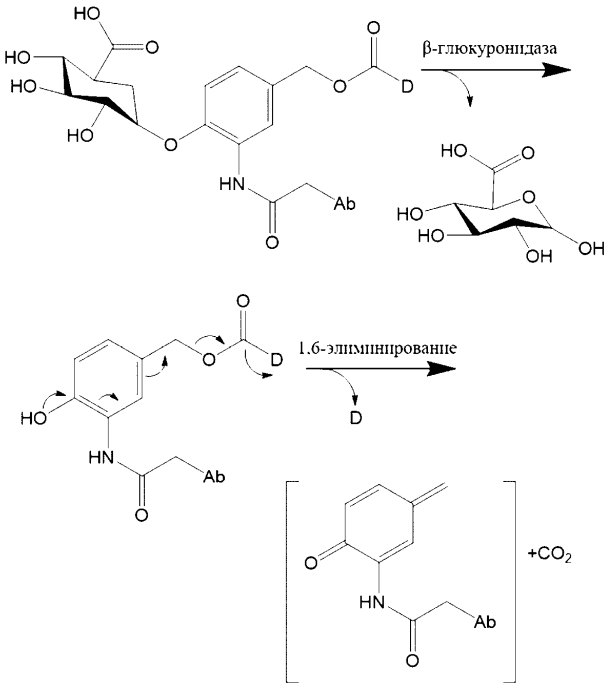
Один саморазлагающийся спейсер представляет собой бифункциональную группу парааминобензилового спирта, которая связана с пептидом посредством аминогруппы, образуя амидную связь, при этом аминосодержащие лекарственные средства могут быть присоединены посредством карбаматных функциональных групп к бензильной гидроксильной группе линкера для ADC (PABC). Полученные в результате пролекарства активируются при расщеплении, опосредованном протеазой, что приводит к реакции 1,6-элиминирования с высвобождением немодифицированного лекарственного средства, диоксида углерода и остатков линкерной группы для ADC. На следующей схеме изображены фрагментация п-амидобензилового эфира и высвобождение лекарственного средства:



где X-D представляет немодифицированное лекарственное средство.

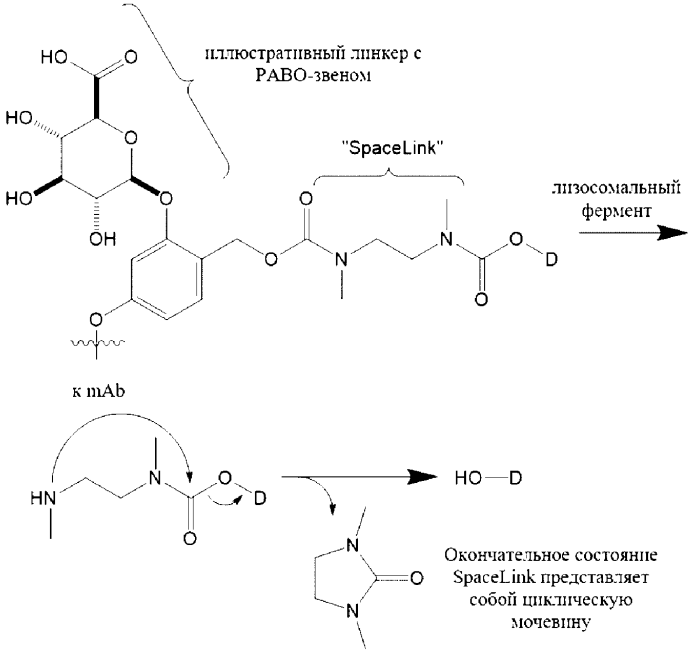
Гетероциклические варианты данной саморазлагающейся группы также были описаны. См., например, патент США № 7989434.

В некоторых вариантах осуществления ферментативно расщепляемый линкер для ADC представляет собой линкер для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты. Легкое высвобождение лекарственного средства можно реализовать посредством расщепления гликозидной связи β-глюкуронида с помощью лизосомального фермента β-глюкуронидазы. Данный фермент в большом количестве присутствует внутри лизосом и сверхэкспрессируется в некоторых типах опухолей, хотя активность фермента вне клеток является низкой. Для предотвращения склонности ADC подвергаться агрегации из-за гидрофильной природы β-глюкуронидов можно применять линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты можно применять в качестве линкеров для ADC в ADC, связанных с гидрофобными лекарственными средствами. На следующей схеме изображены высвобождение лекарственного средства из линкера для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты и ADC, содержащий данный линкер:



Были описаны разнообразные расщепляемые линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты, применимые для связывания лекарственных средств, таких как аналоги ауристатинов, камптотецина и доксорубицина, средства на основе CBI, связывающиеся с малой бороздкой, и псимберин, с CD19-связывающими молекулами (см. Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates", в Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013; Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; и Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255). Все эти линкеры для ADC на основе β-глюкуроновой кислоты можно применять в ADC по настоящему изобретению.

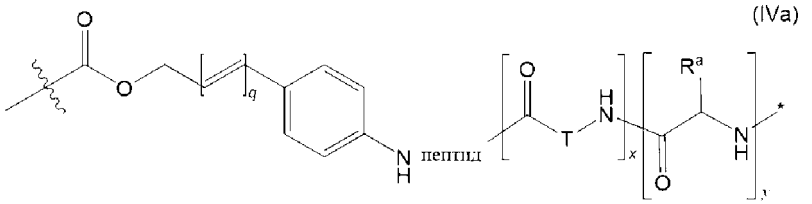
Кроме того, цитотоксические и/или цитостатические средства, содержащие фенольную группу, могут быть ковалентно связаны с линкером для ADC посредством фенольного атома кислорода. Использование одного такого линкера для ADC, описанного в WO 2007/089149, основывается на методике, в которой диаминоэтан "SpaceLink" применяют совместно с традиционными саморазлагающимися группами на основе "PABO" для доставки фенолов. Расщепление линкера для ADC схематически изображено ниже, где D представляет собой цитотоксическое и/или цитостатическое средство, содержащее фенольную гидроксильную группу.

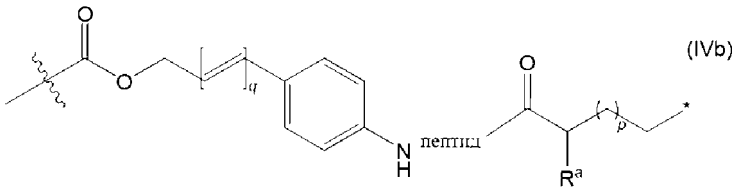


Расщепляемые линкеры для ADC могут содержать нерасщепляемые части или сегменты, и/или расщепляемые сегменты или части могут быть включены в линкер для ADC, в ином случае являющийся нерасщепляемым, чтобы сделать его расщепляемым. Исключительно в качестве примера, полиэтиленгликоль (PEG) и родственные полимеры могут содержать расщепляемые группы в полимерном остове. Например, линкер для ADC на основе полиэтиленгликоля или полимера может содержать одну или несколько расщепляемых групп, таких как дисульфид, гидразон или дипептид.

Другие разрушаемые связи, которые могут быть включены в линкеры для ADC, включают в себя сложноэфирные связи, образующиеся посредством реакции PEG, функционализированного группами карбоновых кислот, или PEG, функционализированного активированными группами карбоновых кислот, со спиртовыми группами в биологически активном средстве, где такие сложноэфирные группы обычно гидролизуются при физиологических условиях с высвобождением биологически активного средства. Гидролитически разрушаемые связи включают в себя без ограничения карбонатные связи; иминные связи, образующиеся в результате реакции амина и альдегида; фосфатные сложноэфирные связи, образующиеся посредством осуществления реакции спирта с фосфатной группой; ацетальные связи, которые представляют собой продукт реакции альдегида и спирта; ортоэфирные связи, которые представляют собой продукт реакции формиата и спирта; и олигонуклеотидные связи, образуемые фосфорамидитной группой, в том числе без ограничения на конце полимера, и 5'-гидроксильной группой олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит ферментативно расщепляемый пептидный фрагмент, например, линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVa) или (IVb):



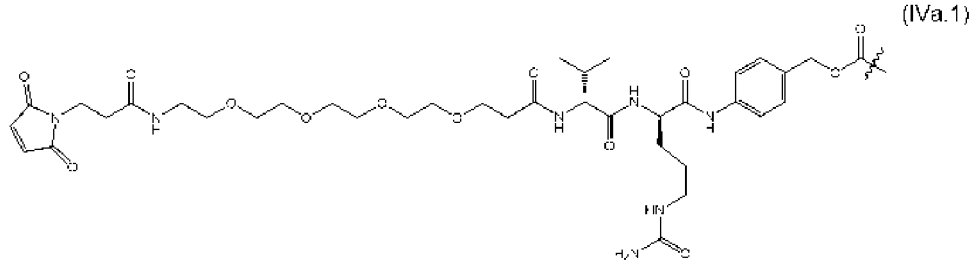


или его соль, где пептид представляет пептид (который проиллюстрирован в направлении C→N и в котором не показаны карбокси- и амино-"концы"), расщепляемый лизосомальным ферментом; T представляет полимер, содержащий одно или несколько этиленгликолевых звеньев или алкиленовую цепь или их комбинации; R^a выбран из водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; p представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 5; q равняется 0 или 1; x равняется 0 или 1; y равняется 0 или 1; $^{\zeta}$ представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству; и * представляет точку присоединения к остальной части линкера для ADC.

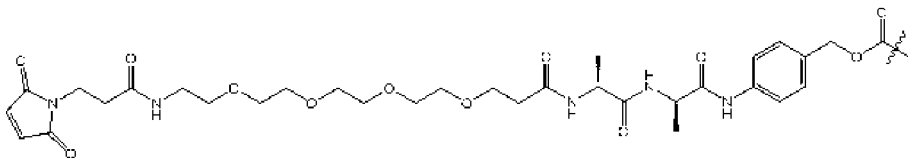
В определенных вариантах осуществления пептид выбран из трипептида или дипептида. В конкретных вариантах осуществления дипептид выбран из Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Val-Lys; Ala-Lys; Phe-Cit; Leu-Cit; Ile-Cit; Phe-Arg и Trp-Cit. В определенных вариантах осуществления дипептид выбран из Cit-Val и Ala-Val.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVa), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой):

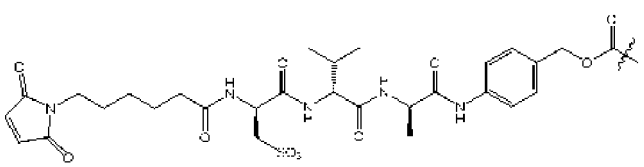
(IVa.1)



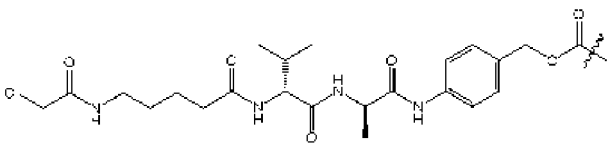
(IVa 2)



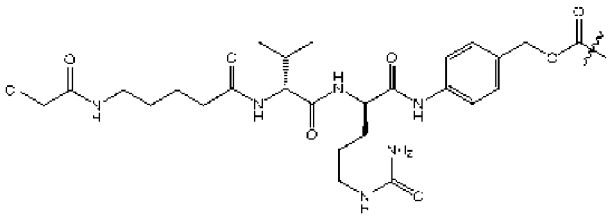
(IVa 3)



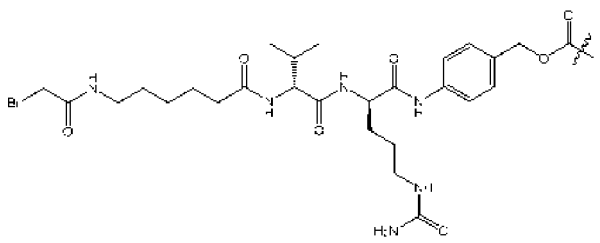
(IVa.4)



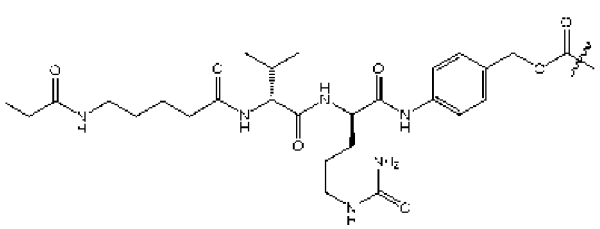
(IVa.5)



(IVa 6)

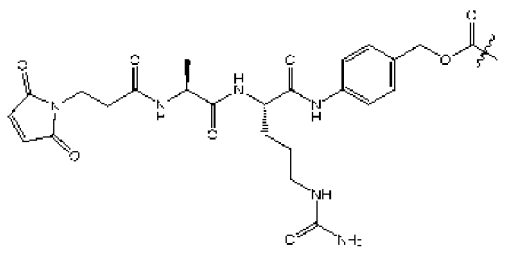


(IVa.7)

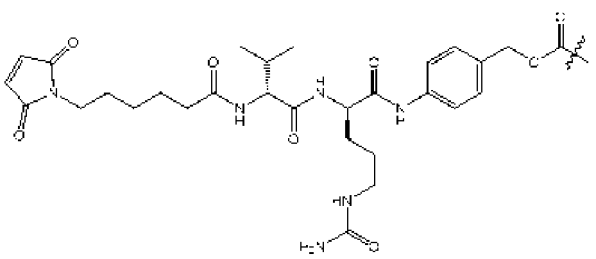


Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVb), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой):

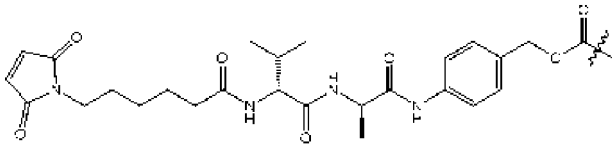
(IVb.1)



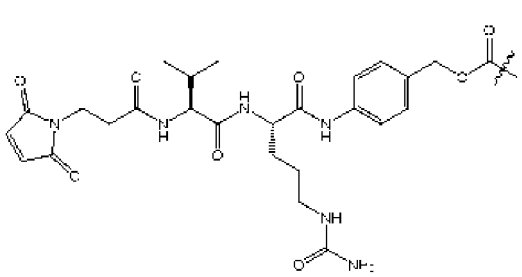
(IVb.2)



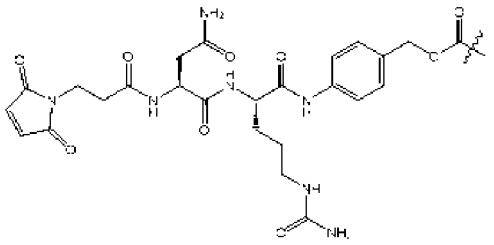
(IVb.3)



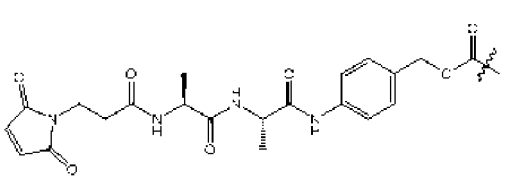
(IVb.4)



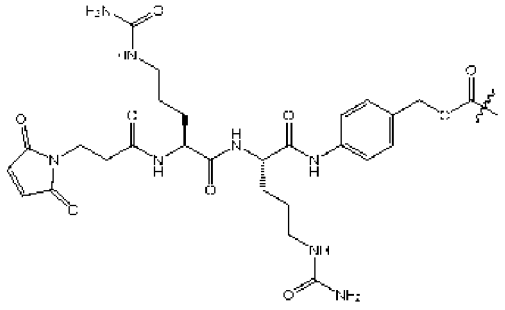
(IVb.5)



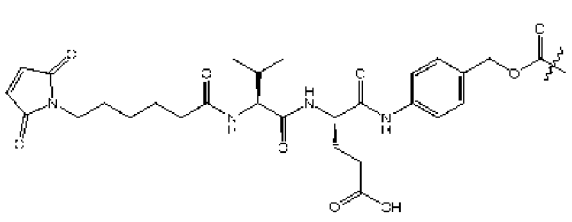
(IVb.6)



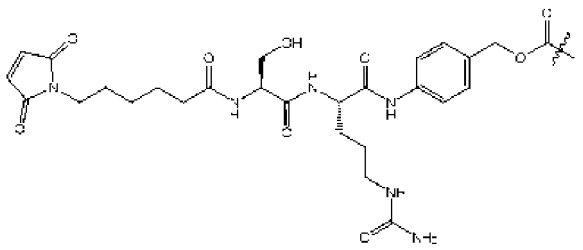
(IVb.7)



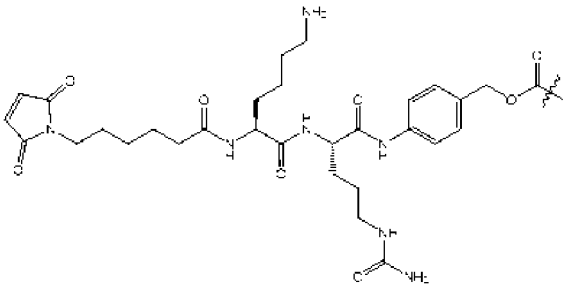
(IVb.8)



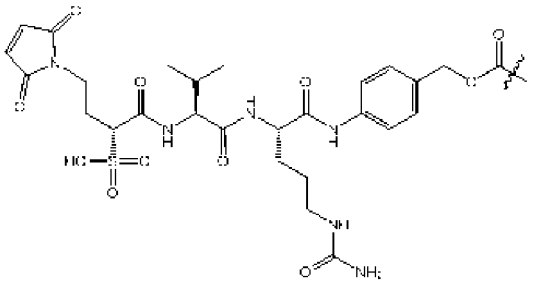
(IVb.9)



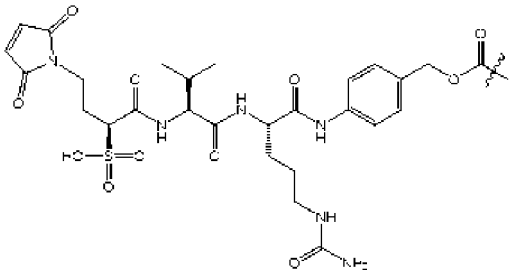
(IVb.10)



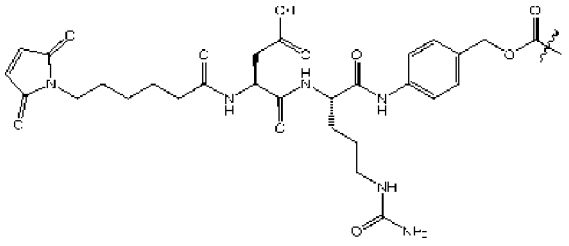
(IVb 11)



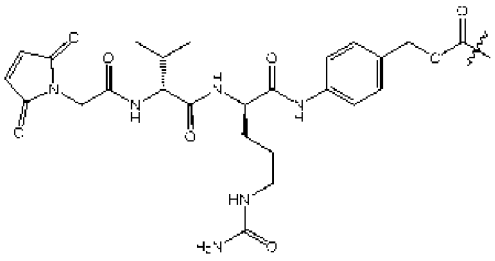
(IVb.12)



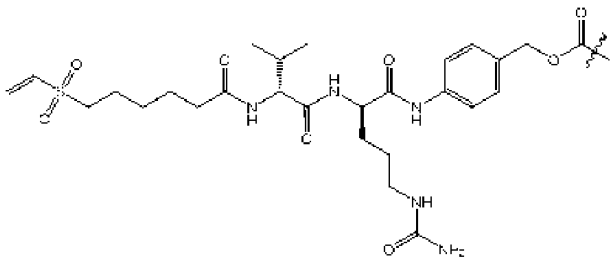
(IVb.13)



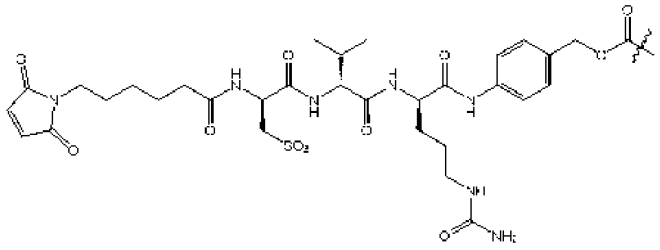
(IVb.14)



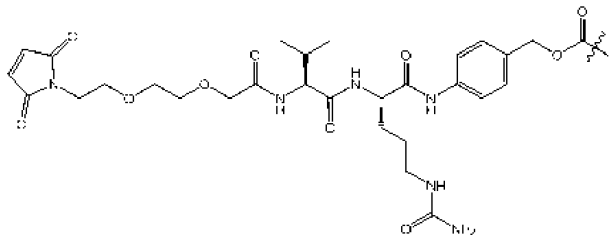
(IVb.15)



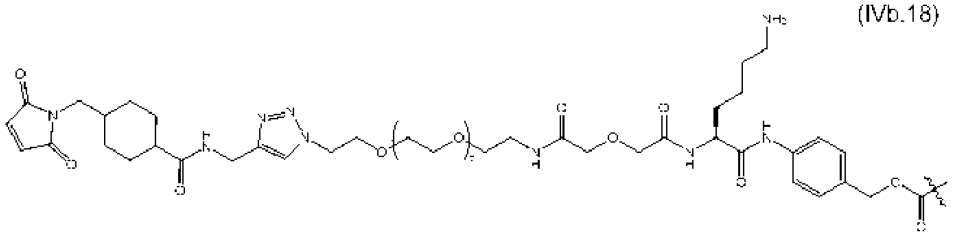
(IVb 16)



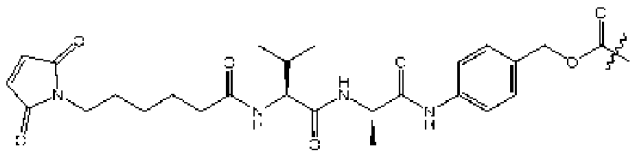
(IVb 17)



(IVb.18)

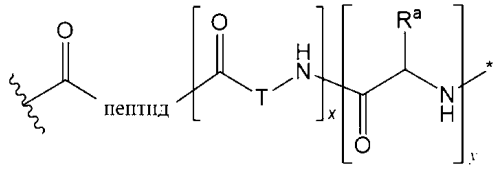


(IVb 19)

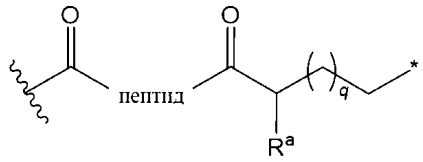


В определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит ферментативно расщепляемый пептидный фрагмент, например, линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVc) или (IVd):

(IVc)



(IVd)

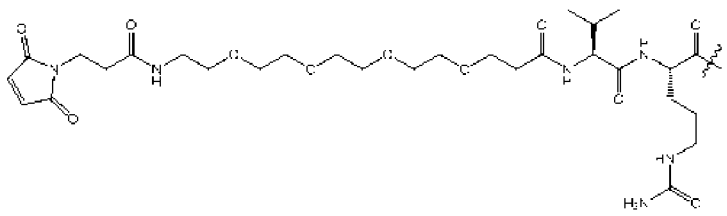


или его соль, где пептид представляет пептид (который проиллюстрирован в направлении C→N и в

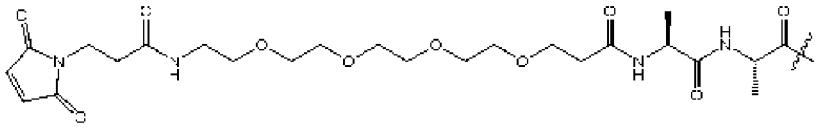
котором не показаны карбокси- и амино-"концы"), расщепляемый лизосомальным ферментом; T представляет полимер, содержащий одно или несколько этиленгликолевых звеньев или алкиленовую цепь или их комбинации; R^a выбран из водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; p представляет собой целое число, находящееся в диапазоне от 0 до 5; q равняется 0 или 1; x равняется 0 или 1; y равняется 0 или 1; ▬x〰 представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству; и * представляет точку присоединения к остальной части линкера для ADC.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVc), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой):

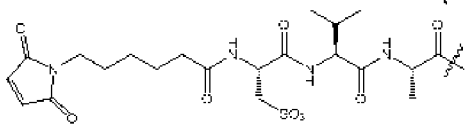
(IVc.1)



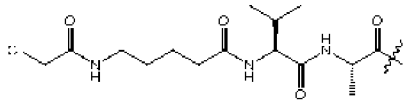
(IVc.2)



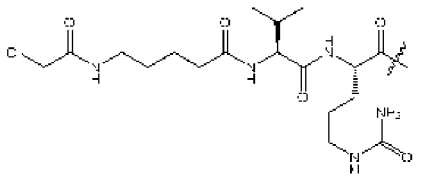
(IVc.3)



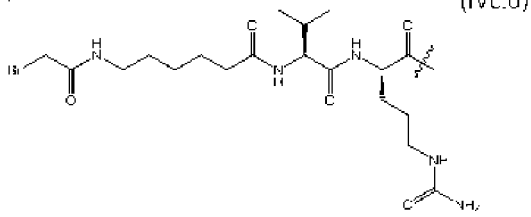
(IVc.4)



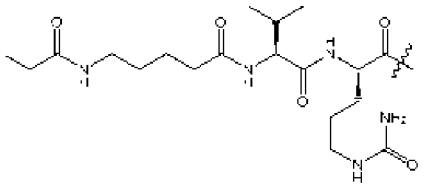
(IVc.5)



(IVc.6)

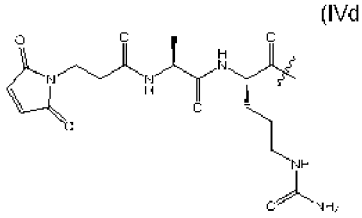


(IVc.7)

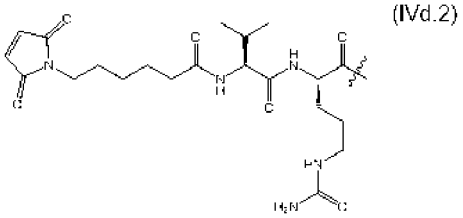


Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (IVd), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой):

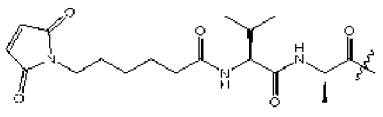
(IVd.1)



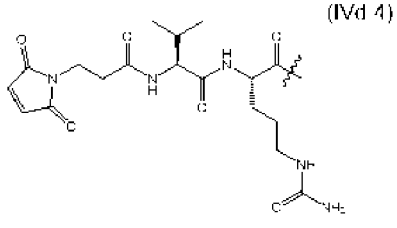
(IVd.2)



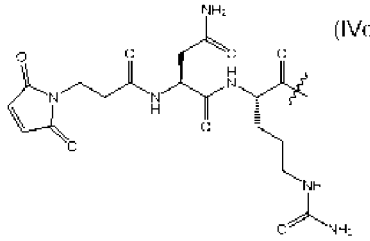
(IVd.3)



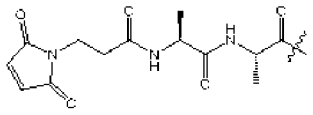
(IVd.4)



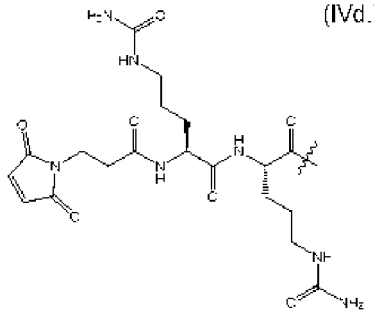
(IVd 5)



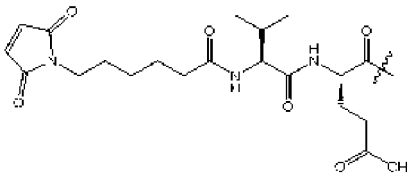
(IVd 6)



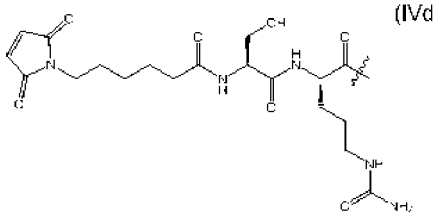
(IVd.7)



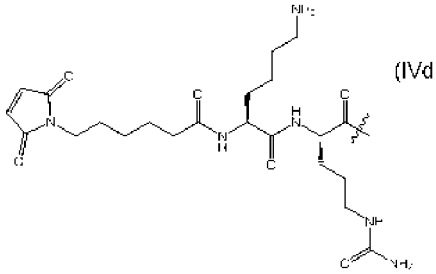
(IVd.8)



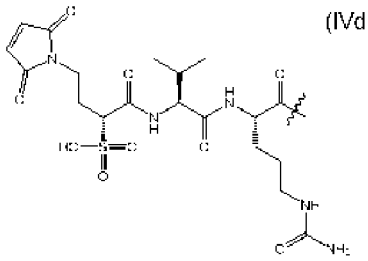
(IVd.9)



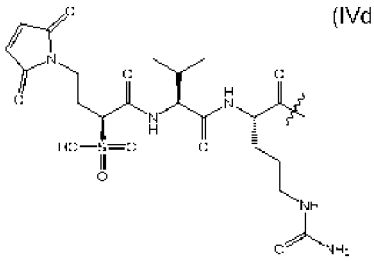
(IVd.10)



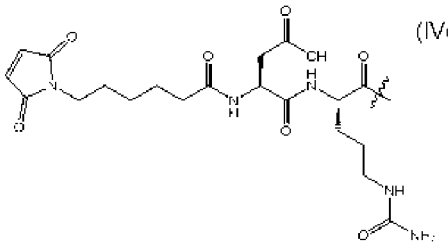
(IVd.11)



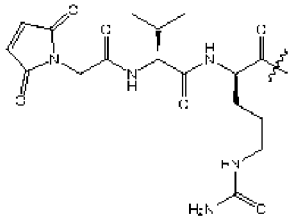
(IVd.12)



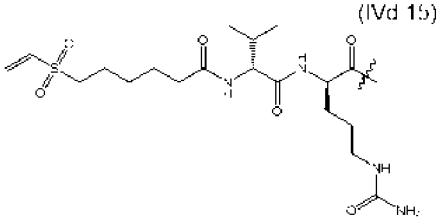
(IVd.13)



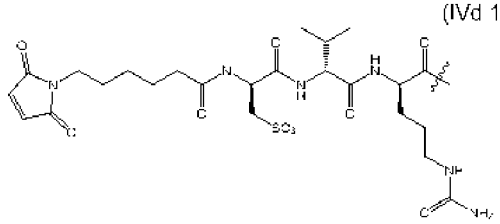
(IVd 14)



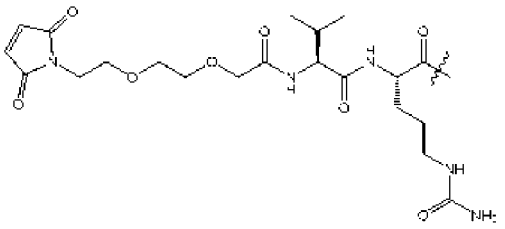
(IVd 15)



(IVd 16)



(IVd 17)



В определенных вариантах осуществления линкер для ADC, предусматривающий структурную формулу (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd), дополнительно содержит карбонатный фрагмент, расщепляемый посредством воздействия кислой среды. В конкретных вариантах осуществления линкер для ADC при-

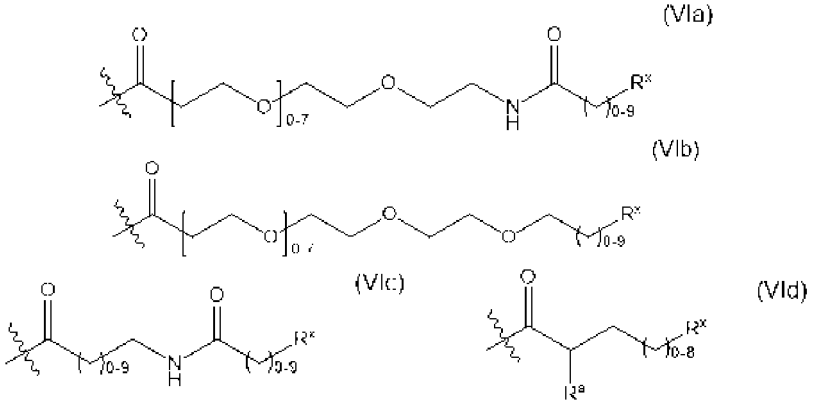
соединен к цитотоксическому и/или цитостатическому средству посредством атома кислорода.

Нерасщепляемые линкеры.

Хотя расщепляемые линкеры для ADC могут обеспечивать определенные преимущества, линкеры для ADC, содержащие ADC, не обязательно должны быть расщепляемыми. В случае с нерасщепляемыми линкерами для ADC высвобождение лекарственного средства не зависит от различий в свойствах между плазмой крови и некоторыми цитоплазматическими компартментами. Высказано предположение, что высвобождение лекарственного средства происходит после интернализации ADC посредством антиген-опосредованного эндоцитоза и доставки в лизосомальный компартмент, где CD19-связывающая молекула разрушается до уровня аминокислот посредством внутриклеточного протеолитического разрушения. Данный способ обеспечивает высвобождение производного лекарственного средства, которое образовано лекарственным средством, линкером для ADC и аминокислотным остатком, к которому был ковалентно присоединен линкер для ADC. Аминокислотные метаболиты лекарственных средств из конъюгатов с нерасщепляемыми линкерами для ADC являются более гидрофильными и обычно характеризуются меньшей способностью к проникновению через мембраны, что приводит к менее интенсивным эффектам "свидетеля" и менее интенсивным проявлениям неспецифической токсичности по сравнению с конъюгатами с расщепляемым линкером для ADC. В целом, ADC с нерасщепляемыми линкерами для ADC характеризуются большей стабильностью в кровотоке, чем ADC с расщепляемыми линкерами для ADC. Нерасщепляемые линкеры для ADC могут представлять собой алкиленовые цепи или могут быть полимерными по природе, такими как, например, полимеры на основе полиалкиленгликоля, амидные полимеры, или могут содержать сегменты алкиленовых цепей, полиалкиленгликолей и/или амидных полимеров.

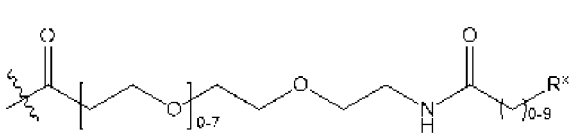
Были описаны разнообразные нерасщепляемые линкеры для ADC, применяемые для связывания лекарственных средств с CD19-связывающими молекулами. См. Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17; 831-840; Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280; и Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255. Все эти линкеры для ADC могут быть включены в ADC по настоящему изобретению.

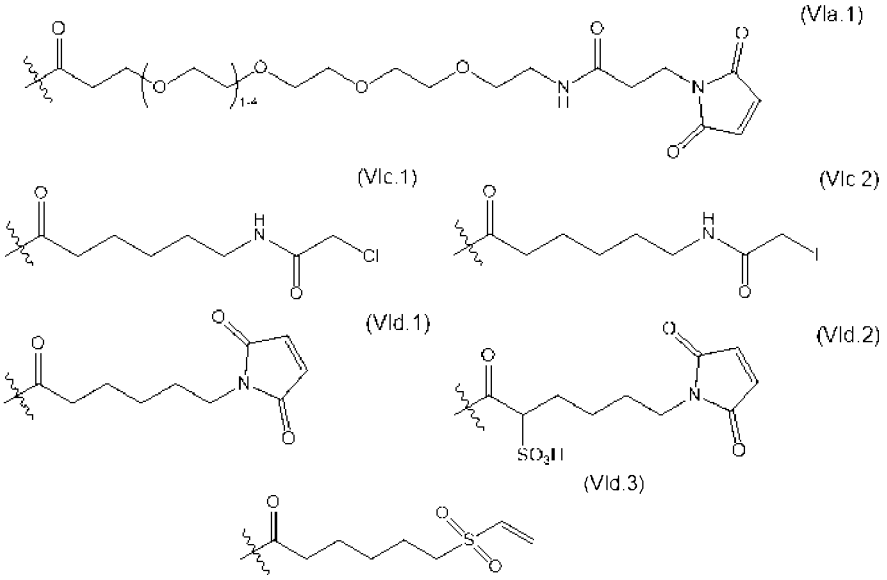
В определенных вариантах осуществления линкер для ADC является нерасщепляемым in vivo, например, линкер для ADC в соответствии со структурной формулой (VIa), (VIb), (VIc) или (VId) (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой):



или его соли, где: R^a выбран из водорода, алкила, сульфоната и метилсульфоната; R^x представляет собой фрагмент, содержащий функциональную группу, способную ковалентно связывать линкер для ADC с CD19-связывающей молекулой; и $\sim$ представляет точку присоединения линкера для ADC к цитотоксическому и/или цитостатическому средству.

Конкретные иллюстративные варианты осуществления линкеров для ADC в соответствии со структурной формулой (VIa)-(VId), которые могут быть включены в ADC, включают линкеры для ADC, проиллюстрированные ниже (как проиллюстрировано, линкеры для ADC содержат группу, подходящую для ковалентного связывания линкера для ADC с CD19-связывающей молекулой, и $\sim$ представляет точку присоединения к цитотоксическому и/или цитостатическому средству):



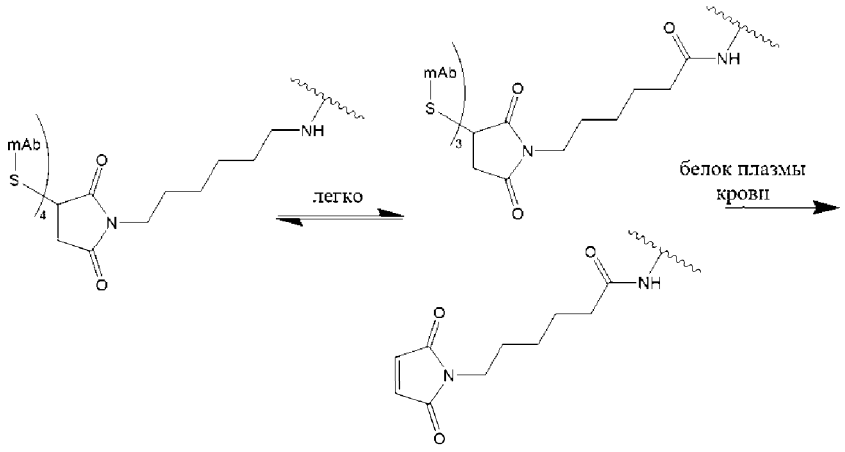


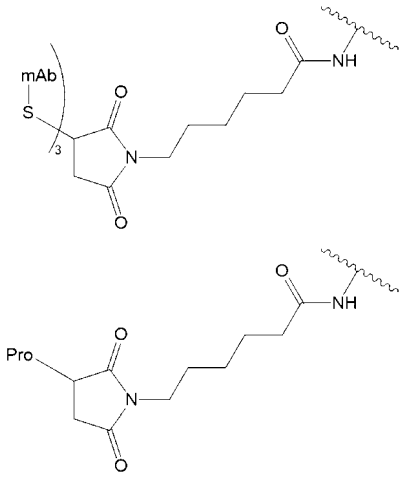
Группы, применяемые для присоединения линкеров к CD19-связывающим молекулам.

Для присоединения синтонов ADC-линкер-лекарственное средство к CD19-связывающим молекулам с получением ADC можно применять разнообразные группы. Группы для присоединения могут являться электрофильными по своей природе и включают в себя малеимидные группы, активированные дисульфидные группы, активные сложноэфирные группы, такие как NHS-сложноэфирные группы и HOBt-сложноэфирные группы, галогенформиатные группы, галогенангидридные группы, алкил- и бензилгалогенидные группы, такие как галогенацетамидные группы. Как обсуждается ниже, существуют также перспективные технологии, связанные с "самостабилизирующимися" малеимидами и "мостикообразующими дисульфидами", которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением. Выбор конкретной применяемой группы будет частично зависеть от сайта присоединения к CD19-связывающей молекуле.

Один пример "самостабилизирующейся" малеимидной группы, которая самопроизвольно гидролизуется в условиях конъюгации CD19-связывающей молекулы с получением молекул ADC с улучшенной стабильностью, изображен на схеме ниже. См. US20130309256 A1; также Lyon et al., Nature Biotech, опубликованный в режиме онлайн, doi:10.1038/nbt.2968.

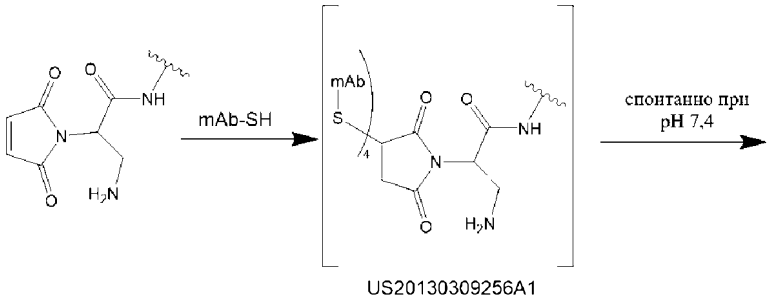
Нормальная система:



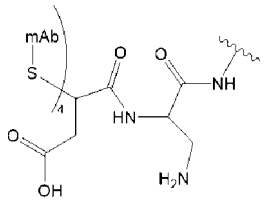


Приводит к "потере DAR" с течением времени

Система SGX MalDPR (малеимидодипропиламино):

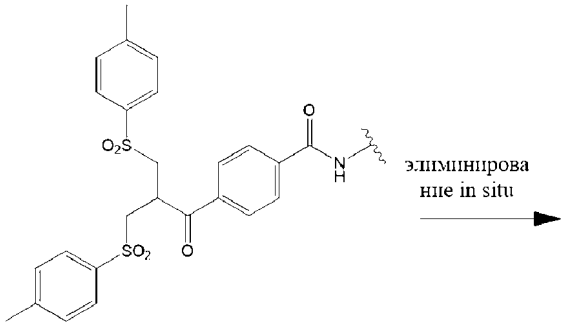


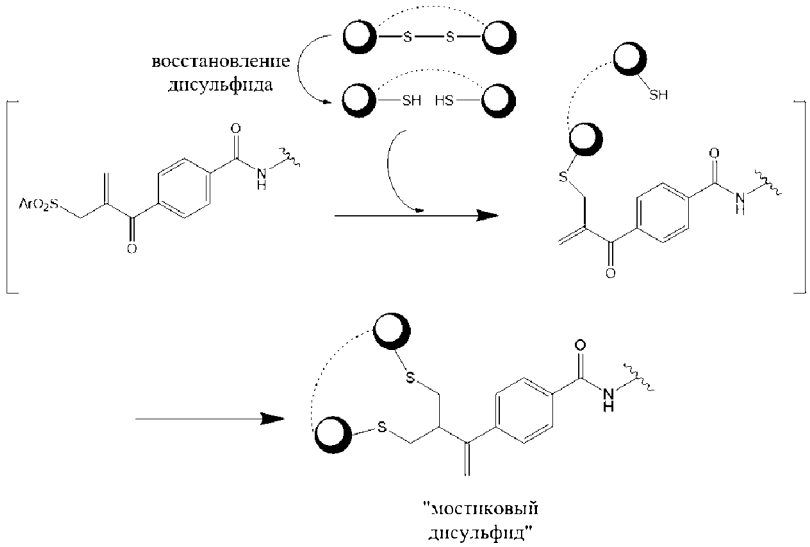
US20130309256A1



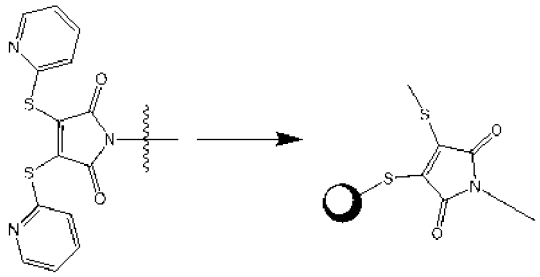
стабильно в плазме крови (ретро-гетеро-реакция Михаэля, показанная выше, протекает медленно)

PolyTherics раскрыли способ образования мостика между парой сульфгидрильных групп, полученных в результате восстановления нативной дисульфидной связи в шарнирном участке. См. Badescu et al., 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136. Реакция изображена на схеме ниже. Преимущество данной методики состоит в возможности синтезировать обогащенные ADC с DAR4 посредством полного восстановления молекул IgG (с получением 4 пар сульфгидрильных групп) с последующей реакцией с 4 эквивалентами алкилирующего средства. ADC, содержащие "мостиковые дисульфиды", обладают увеличенной стабильностью.





Аналогичным образом, как изображено ниже, было разработано малеимидное производное (1, ниже), которое способно к образованию мостика между парой сульфгидрильных групп. См. WO 2013/085925.



Критерии выбора линкеров для ADC.

Как известно специалистам в данной области, на выбор линкера для ADC для конкретного ADC могут влиять разнообразные факторы, в том числе без ограничения сайт присоединения к CD19-связывающей молекуле (например, Lys, Cys или другие аминокислотные остатки), структурные ограничения фармакофора лекарственного средства и липофильность лекарственного средства. Конкретный линкер для ADC, выбранный для ADC, должен стремиться сбалансировать эти различные факторы для конкретной комбинации CD19-связывающая молекула/лекарственное средство. Для обзора факторов, которые влияют на выбор линкеров для ADC в ADC, см. Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates", в Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013.

Например, наблюдалось, что ADC осуществляют уничтожение антиген-отрицательных клеток-"свидетелей", присутствующих поблизости от антиген-положительных опухолевых клеток. Механизм уничтожения клеток-"свидетелей" посредством ADC указывает на то, что в этом могут играть роль продукты метаболизма, образующиеся в ходе внутриклеточного процессинга ADC. Нейтральные цитотоксические метаболиты, образующиеся в ходе метаболизма ADC в антиген-положительных клетках, по-видимому, играют роль в уничтожении клеток-"свидетелей", тогда как заряженные метаболиты могут быть лишены возможности диффундировать через мембрану в среду и, следовательно, не способны оказывать влияние на уничтожение клеток-"свидетелей". В определенных вариантах осуществления линкер для ADC выбран с целью ослабления эффекта уничтожения клеток-"свидетелей", обусловленного клеточными метаболитами ADC. В определенных вариантах осуществления линкер для ADC выбран с целью увеличения эффекта уничтожения клеток-"свидетелей".

Свойства линкера для ADC могут также влиять на агрегацию ADC в условиях применения и/или хранения. Как правило, ADC, о которых сообщалось в литературе, содержат не более 3-4 молекул лекарственного средства на молекулу антитела (см., например, Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107). Попытки получения более высоких соотношений лекарственное средство/антитело ("DAR") часто не имели успеха, в частности из-за агрегации ADC, если как лекарственное средство, так и линкер для ADC были гидрофобными (King et al., 2002, J Med Chem 45:4336-4343; Hollander et al., 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361; Burke et al., 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250). Во многих случаях значения DAR выше 3-4 могут являться благоприятными в качестве средств, обеспечивающих увеличение активности. В случаях, если цитотоксическое и/или цитостатическое средство является гидрофобным по природе, может потребоваться выбрать линкеры для ADC, которые являются относительно гидрофильными, в качестве средств, обеспечивающих снижение агрегации ADC, особенно в случаях, когда требуются значения

DAR, составляющие более 3-4. Таким образом, в определенных вариантах осуществления линкер для ADC содержит в своем составе химические фрагменты, которые обеспечивают снижение агрегации ADC во время хранения и/или применения. Линкер для ADC может содержать в своем составе полярные или гидрофильные группы, такие как заряженные группы или группы, которые становятся заряженными при физиологическом значении pH, для снижения агрегации ADC. Например, линкер для ADC может содержать в своем составе заряженные группы, такие как соли, или группы, которые депротонируются, например, карбоксилатные группы, или протонируются, например, аминные группы, при физиологическом значении pH.

Иллюстративные поливалентные линкеры для ADC, о которых сообщалось, что они обеспечивают достижение значений DAR, достигающих 20, которые можно применять для связывания многочисленных цитотоксических и/или цитостатических средств с CD19-связывающей молекулой, описаны в WO 2009/073445; WO 2010/068795; WO 2010/138719; WO 2011/120053; WO 2011/171020; WO 2013/096901; WO 2014/008375; WO 2014/093379; WO 2014/093394; WO 2014/093640.

В конкретных вариантах осуществления агрегация ADC во время хранения или применения составляет менее чем приблизительно 10%, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC). В конкретных вариантах осуществления агрегация ADC во время хранения или применения составляет менее 10%, например, менее чем приблизительно 5%, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2%, менее чем приблизительно 1%, менее чем приблизительно 0,5%, менее чем приблизительно 0,1% или даже ниже, как определено посредством эксклюзионной хроматографии (SEC).

Способы получения ADC.

ADC можно синтезировать с применением химических веществ, которые являются широко известными. Выбор химических веществ будет зависеть, среди прочего, от отличительных характеристик цитотоксического(цитотоксических) и/или цитостатического(цитостатических) средства(средств), линкера для ADC и групп, применяемых для присоединения линкера для ADC к CD19-связывающей молекуле. ADC в соответствии с формулой (I) обычно можно получать в соответствии со следующей схемой:

$$D\text{-}L\text{-}R^x + Ab\text{-}R^y \rightarrow [D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab \quad (I),$$

где D, L, Ab, XY и n являются такими, как определено ранее, и R^x и R^y представляют комплементарные группы, способные к образованию ковалентных связей друг с другом, как обсуждается выше.

Отличительные характеристики групп R^x и R^y будут зависеть от химического вещества, применяемого для связывания синтона D-L-R^x с CD19-связывающей молекулой. Применяемое химическое вещество обычно не должно изменять функциональные характеристики CD19-связывающей молекулы, например, ее способность к связыванию своей мишени. В некоторых случаях свойства связывания конъюгированного антитела будут очень похожими на свойства связывания неконъюгированной CD19-связывающей молекулы. Разнообразные химические вещества и методики для конъюгации молекул с биологическими молекулами и, в частности, с иммуноглобулинами, компоненты которых, как правило, являются структурными элементами CD19-связывающей молекулы по настоящему изобретению, являются широко известными. См., например, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", в Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985; Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", в Controlled Drug Delivery, Robinson et al. Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987; Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", в Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al., Eds., 1985; "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", в Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al., Eds., Academic Press, 1985; Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; PCT-публикацию WO 89/12624. Любое из этих химических веществ можно применять для связывания синтонов с CD19-связывающей молекулой.

Известен ряд функциональных групп R^x и химических веществ, применимых для связывания синтонов с доступными остатками лизина, и они включают, в качестве примера и без ограничения, NHS-сложные эфиры и изотиоцианаты.

Известен ряд функциональных групп R^x и химических веществ, применимых для связывания синтонов с доступными свободными сульфгидрильными группами остатков цистеина, и они включают, в качестве примера и без ограничения, галогенацетильные группы и малеимидные группы.

Однако химические вещества для конъюгации не ограничены доступными группами боковых цепей. Боковые цепи, такие как аминогруппы, можно превращать в другие применимые группы, такие как гидроксильные группы, посредством связывания подходящей малой молекулы с аминогруппой. Эту стратегию можно применять для увеличения количества доступных сайтов связывания в антителе посредством конъюгации малых молекул с несколькими функциональными группами с боковыми цепями доступных аминокислотных остатков CD19-связывающей молекулы. Функциональные группы R^x, подходящие для ковалентного связывания синтонов с этими "превращенными" функциональными группами, затем включаются в синтоны.

CD19-связывающую молекулу можно также сконструировать так, чтобы она содержала аминокислотные остатки для конъюгации. Подход к конструированию ВВМ таким образом, чтобы они содержали

аминокислотные остатки, которые не кодируются генетически, применимые для конъюгации лекарственных средств в качестве составной части ADC, описан в Axup et al., 2012, Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16106, равно как и химические вещества и функциональные группы, применимые для связывания синтонов с некодируемыми аминокислотами.

Как правило, синтоны связаны с боковыми цепями аминокислотных остатков CD19-связывающей молекулы, в том числе, например, с первичной аминогруппой доступных остатков лизина или сульфгидрильной группой доступных остатков цистеина. Свободные сульфгидрильные группы можно получать посредством восстановления межцепочечных дисульфидных связей.

В случае со связями, где R^y представляет собой сульфгидрильную группу (например, если R^x представляет собой малеимид), CD19-связывающую молекулу обычно вначале полностью или частично восстанавливают для разрушения межцепочечных дисульфидных мостиков между остатками цистеина.

Остатки цистеина, которые не принимают участия в образовании дисульфидных мостиков, можно встроить в CD19-связывающую молекулу посредством модификации одного или нескольких кодонов. Восстановление этих неспаренных остатков цистеина обеспечивает получение сульфгидрильной группы, подходящей для конъюгации. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула сконструирована с введением одного или нескольких остатков цистеина в качестве сайтов для конъюгации с фрагментом, представляющим собой лекарственное средство (см. Junutula, et al, 2008, Nat Biotechnol, 26:925-932).

Сайты для замены на цистеин могут быть выбраны в константном участке для получения стабильных и однородных конъюгатов. CD19-связывающая молекула может содержать, например, две или больше замен на цистеин, и эти замены могут применяться в комбинации с другими способами модификации и конъюгации, описанными в данном документе. Известны способы обеспечения вставки цистеина в конкретные местоположения антитела, см., например, Lyons et al., 1990, Protein Eng., 3:703-708, WO 2011/005481, WO 2014/124316, WO 2015/138615. В определенных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит замену одной или нескольких аминокислот на цистеин в константном участке в положениях, выбранных из 117, 119, 121, 124, 139, 152, 153, 155, 157, 164, 169, 171, 174, 189, 205, 207, 246, 258, 269, 274, 286, 288, 290, 292, 293, 320, 322, 326, 333, 334, 335, 337, 344, 355, 360, 375, 382, 390, 392, 398, 400 и 422 тяжелой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит замену одной или нескольких аминокислот на цистеин в константном участке в положениях, выбранных из 107, 108, 109, 114, 129, 142, 143, 145, 152, 154, 156, 159, 161, 165, 168, 169, 170, 182, 183, 197, 199 и 203 легкой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU, и где легкая цепь представляет собой легкую каппа-цепь человека. В определенных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит комбинацию из замен двух или более аминокислот на цистеин в константном участке, где комбинации включают замены в положении 375 тяжелой цепи, положении 152 тяжелой цепи, положении 360 тяжелой цепи или положении 107 легкой цепи, и где положения пронумерованы согласно системе EU. В определенных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в константном участке, где замена находится в положении 375 тяжелой цепи, положении 152 тяжелой цепи, положении 360 тяжелой цепи, положении 107 легкой цепи, положении 165 легкой цепи или положении 159 легкой цепи, и где положения пронумерованы согласно системе EU, и где легкая цепь представляет собой каппа-цепь.

В конкретных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит комбинацию замен двух аминокислот на цистеин в константных участках, где CD19-связывающая молекула содержит остатки цистеина в положениях 152 и 375 тяжелой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU.

В других конкретных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в положении 360 тяжелой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU.

В других конкретных вариантах осуществления CD19-связывающая молекула содержит замену одной аминокислоты на цистеин в положении 107 легкой цепи, где положения пронумерованы согласно системе EU, и где легкая цепь представляет собой каппа-цепь.

Другие положения для включения встроенных остатков цистеина могут включать в качестве примера и без ограничения положения S112C, S113C, A114C, S115C, A176C, 5180C, S252C, V286C, V292C, S357C, A359C, S398C, S428C (нумерация по Kabat) в тяжелой цепи IgG_1 человека и положения V110C, S114C, S121C, S127C, S168C, V205C (нумерация по Kabat) в легкой каппа-цепи Ig человека (см., например, патент США № 7521541, патент США № 7855275 и патент США № 8455622).

CD19-связывающие молекулы, применимые в ADC, раскрытых в данном документе, дополнительно или в качестве альтернативы могут быть модифицированы с введением одной или нескольких других реакционноспособных аминокислот (отличных от цистеина), включая Pcl, пирролизин, пептидные метки (такие как метки S6, A1 и ybbR) и неприродные аминокислоты, вместо по меньшей мере одной аминокислоты из нативной последовательности с получением таким образом реакционноспособного сайта в CD19-связывающей молекуле для конъюгации с фрагментом, представляющим собой лекарственное

средство. Например, CD19-связывающие молекулы могут быть модифицированы таким образом, чтобы они содержали в своем составе Pcl или пирролизин (W. Ou et al., 2011, PNAS, 108(26):10437-10442; WO 2014124258) или неприродные аминокислоты (Axup, et al., 2012, PNAS, 109:16101-16106; для обзора см. C.C. Liu and P.G. Schultz, 2010, Annu Rev Biochem 79:413-444; Kim, et al., 2013, Curr Opin Chem Biol. 17:412-419) в качестве сайтов для конъюгации с лекарственным средством. Аналогичным образом в CD19-связывающую молекулу могут быть введены пептидные метки для способов ферментативной конъюгации (см. Strop et al. 2013, Chem Biol. 20(2):161-7; Rabuka, 2010, Curr Opin Chem Biol. 14(6):790-6; Rabuka, et al., 2012, Nat Protoc. 7(6):1052-67). Еще одним примером является применение 4'-фосфопантетеинилтрансфераз (PPTазы) для конъюгации аналогов кофермента А (WO 2013184514). Такие модифицированные или сконструированные MBM могут быть конъюгированы с полезными нагрузками или комбинациями линкер-полезная нагрузка в соответствии с известными способами.

Как будет понятно специалисту в данной области, количество средств (например, цитотоксических и/или цитостатических средств), связанных с CD19-связывающей молекулой, может варьироваться, так что совокупность ADC может быть гетерогенной по природе, где некоторые CD19-связывающие молекулы содержат одно связанное средство, некоторые два, некоторые три и т.д. (и некоторые ни одного). Степень гетерогенности будет зависеть, среди прочего, от химических веществ, применяемых для связывания цитотоксических и/или цитостатических средств. Например, если CD19-связывающие молекулы восстанавливают с получением сульфгидрильных групп для присоединения, то часто получают гетерогенные смеси CD19-связывающих молекул, содержащие ноль, 2, 4, 6 или 8 связанных средств на молекулу. Кроме того, посредством ограничения молярного соотношения для присоединяемого соединения часто получают CD19-связывающие молекулы, содержащие ноль, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 связанных средств на молекулу. Таким образом будет понятно, что в зависимости от контекста установленные соотношения лекарственного средства и CD19-связывающей молекулы (DTR) могут представлять собой средние значения для совокупности CD19-связывающих молекул. Например, "DTR4" может относиться к препарату на основе ADC, который не был подвергнут очистке для выделения конкретных пиков DTR и может содержать гетерогенную смесь молекул ADC, содержащую различные количества присоединенных цитостатических и/или цитотоксических средств на CD19-связывающую молекулу (например, 0, 2, 4, 6, 8 средств на CD19-связывающую молекулу), но характеризующуюся средним соотношением лекарственного средства и CD19-связывающей молекулы, составляющим 4. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления "DTR2" относится к гетерогенному препарату на основе ADC, в котором среднее соотношение лекарственного средства и CD19-связывающей молекулы составляет 2.

Если необходимы обогащенные препараты, то CD19-связывающие молекулы, содержащие определенные количества связанных цитотоксических и/или цитостатических средств, можно получать посредством очистки гетерогенных смесей, например, посредством колоночной хроматографии, например, хроматографии гидрофобных взаимодействий.

Чистоту можно оценивать посредством различных известных способов. В качестве конкретного примера, препарат на основе ADC можно анализировать посредством HPLC или другой методики хроматографии, а чистоту оценивать посредством анализа площадей под кривыми полученных в результате пиков.

CD19-связывающие молекулы, конъюгированные с выявляемыми средствами.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению могут быть конъюгированы с диагностическим или выявляемым средством. Такие молекулы могут быть применимыми для мониторинга или прогнозирования проявления, развития, прогрессирования и/или тяжести заболевания или нарушения в рамках процедуры клинического тестирования, такой как определение эффективности конкретной терапии. Такая диагностика и выявление могут осуществляться посредством связывания CD19-связывающих молекул с выявляемыми веществами, в том числе без ограничения с различными ферментами, такими как, без ограничения, пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или ацетилхолинэстераза; простетическими группами, такими как, без ограничения, стрептавидин/биотин и авидин/биотин; флуоресцентными материалами, такими как, без ограничения, умбеллиферон, флуоресцеин, изотиоцианат флуоресцеина, родамин, дихлортриазиниламинофлуоресцеин, дансилхлорид или фикоэритрин; люминесцентными материалами, такими как, без ограничения, люминол; биолюминесцентными материалами, такими как, без ограничения, люцифераза, люциферин и экворин; радиоактивными материалами, такими как, без ограничения, йод (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I и ^{121}I), углерод (^{14}C), сера (^{35}S), тритий (^{3}H), индий (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In и ^{111}In), технеций (^{99}Tc), таллий (^{201}Ti), галлий (^{68}Ga, ^{67}Ga), палладий (^{103}Pd), молибден (^{99}Mo), ксенон (^{133}Xe), фтор (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, 47Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn и ^{117}олово; и позитрон-излучающими металлами с применением различных способов позитронной эмиссионной томографии, и нерадиоактивными ионами парамагнитных металлов.

CD19-связывающие молекулы, прикрепленные к твердым подложкам.

CD19-связывающие молекулы также могут быть прикреплены к твердым подложкам, которые являются особенно применимыми для иммунологических анализов или очистки антигена-мишени(антигенов-мишеней). Такие твердые подложки включают без ограничения стекло, целлюлозу,

полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид или полипропилен.

Фармацевтические композиции.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению (а также их конъюгаты; ссылки на CD19-связывающие молекулы в настоящем изобретении также относятся к конъюгатам, содержащим CD19-связывающие молекулы, таким как ADC, если контекст не предусматривает иное) можно составлять в виде фармацевтических композиций, содержащих CD19-связывающие молекулы, например, содержащих одно или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей или носителей. Для получения фармацевтических или стерильных композиций, содержащих CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению, препарат на основе CD19-связывающей молекулы можно объединять с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями или носителями.

Например, составы на основе CD19-связывающих молекул можно получать посредством смешивания CD19-связывающих молекул с физиологически приемлемыми носителями, наполнителями или стабилизаторами в форме, например, лиофилизированных порошков, взвесей, водных растворов, лосьонов или суспензий (см., например, Hardman et al., 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, et al. (eds.), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: General Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.).

Выбор режима введения CD19-связывающей молекулы зависит от нескольких факторов, в том числе скорости метаболизма CD19-связывающей молекулы в сыворотке крови или ткани, уровня тяжести симптомов, иммуногенности CD19-связывающей молекулы и доступности клеток-мишеней. В определенных вариантах осуществления режим введения предусматривает максимальное количество CD19-связывающей молекулы, доставляемой субъекту в соответствии с приемлемым уровнем побочных эффектов. Соответственно, количество доставляемой CD19-связывающей молекулы частично зависит от конкретной CD19-связывающей молекулы и тяжести состояния, лечение которого осуществляют. Доступно руководство по выбору подходящих доз антител и малых молекул (см., например, Wawrzynczak, 1996, Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.), 1991, Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.), 1993, Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert et al., 2003, New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al., 1999, New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al., 2001, New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al., 2000, New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al., 2003, New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al., 2000, New Engl. J. Med. 343:1594-1602).

Определение подходящей дозы выполняет лечащий врач, например, с использованием параметров или факторов, которые, как известно или предполагается из уровня техники, влияют на лечение или согласно прогнозам влияют на лечение. Введение доз обычно начинают с количества, несколько меньшего, чем оптимальная доза, и после этого его увеличивают с небольшими приращениями до тех пор, пока не достигается требуемый или оптимальный эффект по сравнению с любыми отрицательными побочными эффектами. Важные диагностические показатели включают, например, показатели симптомов воспаления или уровня продуцируемых воспалительных цитокинов.

Фактические уровни доз CD19-связывающих молекул в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно изменять таким образом, чтобы получить количество CD19-связывающей молекулы, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного субъекта, композиции и способа введения, не являясь токсичным для субъекта. Выбранный уровень дозы будет зависеть от разнообразных фармакокинетических факторов, в том числе активности конкретной CD19-связывающей молекулы, пути введения, времени введения, скорости экскреции конкретной используемой CD19-связывающей молекулы, продолжительности лечения, других средств (например, активных средств, таких как терапевтические лекарственные средства или соединения и/или инертные материалы, применяемые в качестве носителей) в комбинации с конкретной используемой CD19-связывающей молекулой, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза субъекта, получающего лечение, и подобных факторов, известных в области медицины.

Композиции, содержащие CD19-связывающие молекулы, можно предоставлять посредством непрерывной инфузии или посредством введения доз с интервалами, составляющими, например, один день, одну неделю, или 1-7 раз в неделю. Дозы можно предоставлять внутривенно, подкожно, местно, перорально, назально, ректально, внутримышечно, интрацеребрально или посредством ингаляции. Конкретный протокол введения доз предусматривает максимальную дозу или частоту введения доз, при которых удается избежать значительных нежелательных побочных эффектов.

Эффективное количество для конкретного субъекта может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние, лечение которого осуществляют, общее состояние здоровья субъекта, путь и доза введения согласно способу и тяжесть побочных эффектов (см., например, Maynard, et al. (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Labora-

tory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK).

Путь введения может представлять собой введение посредством, например, местного или накожного применения, инъекции или инфузии путем внутривенного, внутрибрюшинного, интрацеребрального, внутримышечного, внутриглазного, внутриартериального, интрацереброспинального, внутриочагового введения или посредством систем с замедленным высвобождением или имплантата (см., например, Sidman et al., 1983, Biopolymers 22:547-556; Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105; Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034; патенты США № 6350466 и 6316024). При необходимости композиция также может содержать солюбилизирующее средство и анестетик местного действия, такой как лидокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Кроме того, внутрилегочное введение также можно использовать, например, путем применения ингалятора или небулайзера и состава с аэрозолирующим средством. См., например, патенты США № 6019968, 5985320, 5985309, 5934272, 5874064, 5855913, 5290540 и 4880078; а также PCT-публикации № WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 и WO 99/66903.

Композицию по настоящему изобретению также можно вводить посредством одного или нескольких путей введения с применением одного или нескольких из множества известных способов. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от требуемых результатов. Выбранные пути введения CD19-связывающих молекул включают внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие обычные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. Системное введение может представлять собой способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включает без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию. В качестве альтернативы, композицию по настоящему изобретению можно вводить посредством пути, отличного от системного, такого как местный, эпидермальный или мукозальный путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. В одном варианте осуществления CD19-связывающую молекулу вводят посредством инфузии. В другом варианте осуществления CD19-связывающую молекулу вводят подкожно.

Если CD19-связывающие молекулы вводят в системе с контролируемым высвобождением или замедленным высвобождением, то можно применять насос для достижения контролируемого или замедленного высвобождения (см. Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). Для достижения контролируемого или замедленного высвобождения средств терапии по настоящему изобретению можно применять полимерные материалы (см., например, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; см. также Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105); патент США № 5679377; патент США № 5916597; патент США № 5912015; патент США № 5989463; патент США № 5128326; PCT-публикацию № WO 99/15154 и PCT-публикацию № WO 99/20253. Примеры полимеров, применяемых в составах с замедленным высвобождением, включают без ограничения поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(метилметакрилат), поли(акриловую кислоту), сополимер этилена и винилацетата, поли(метакриловую кислоту), полигликолиды (PLG), полиангидриды, поли(N-винилпирролидон), поли(виниловый спирт), полиакриламид, поли(этиленгликоль), полилактиды (PLA), сополимеры лактида и гликолида (PLGA) и сложные полиортоэфиры. В одном варианте осуществления полимер, применяемый в составе с замедленным высвобождением, является инертным, не содержащим выщелачиваемые примеси, стабильным при хранении, стерильным и биоразлагаемым. Систему с контролируемым или замедленным высвобождением можно поместить вблизи профилактической или терапевтической мишени, благодаря чему будет требоваться только часть системной дозы (см., например, Goodson, в Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Системы с контролируемым высвобождением обсуждаются в обзоре Langer (1990, Science 249:1527-1533). Любую методику, известную специалисту в данной области, можно применять для получения составов с замедленным высвобождением, содержащих одну или несколько CD19-связывающих молекул по настоящему изобретению. См., например, патент США № 4526938, PCT-публикацию WO 91/05548, PCT-публикацию WO 96/20698, Ning et al., 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song et al., 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek et al., 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, и Lam et al., 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760.

Если CD19-связывающие молекулы вводят местно, то они могут быть составлены в форме мази, крема, трансдермального пластыря, лосьона, геля, шампуня, спрея, аэрозоля, раствора, эмульсии или другой формы, хорошо известной специалисту в данной области. См., например, Remington's Pharmaceu-

tical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). В случае с нераспыляемыми лекарственными формами для местного применения обычно используют формы от вязких до полутвердых или твердых, содержащие носитель или один или несколько наполнителей, совместимые с местным применением и в некоторых случаях характеризующиеся большей динамической вязкостью, чем у воды. Подходящие составы включают без ограничения растворы, суспензии, эмульсии, кремы, мази, порошки, линименты, бальзамы и т.п., которые при необходимости стерилизуют или смешивают со вспомогательными средствами (например, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, буферами или солями) для влияния на различные свойства, такие как, например, осмотическое давление. Другие подходящие лекарственные формы для местного применения включают распыляемые аэрозольные препараты, где активный ингредиент, в некоторых случаях в комбинации с твердым или жидким инертным носителем, упакован в смеси с летучим веществом под давлением (например, газообразным пропеллентом, таким как фреон) или в бутылке-пульверизаторе. При необходимости в фармацевтические композиции и лекарственные формы также можно добавлять увлажняющие или влагоудерживающие средства. Примеры таких дополнительных ингредиентов являются хорошо известными.

Если композиции, содержащие CD19-связывающие молекулы, вводят интраназально, то CD19-связывающие молекулы могут быть составлены в форме аэрозоля, спрея, тумана или в форме капель. В частности, в целях удобства профилактические или терапевтические средства для применения согласно настоящему изобретению могут доставляться в лекарственной форме аэрозольного спрея из пакетов под давлением или небулайзера с применением подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В случае с аэрозолем под давлением единица дозирования может определяться посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи (например, состоящие из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе можно составлять содержащими порошковую смесь CD19-связывающей молекулы и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению можно вводить в режимах комбинированной терапии, описанных в разделе 7.17 ниже.

В определенных вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы могут быть составлены для обеспечения надлежащего распределения in vivo. Например, гематоэнцефалический барьер (BBB) не пропускает множество высокогидрофильных соединений. Для обеспечения пересечения BBB терапевтическими соединениями по настоящему изобретению (при необходимости) их можно составлять, например, в липосомах. В отношении способов получения липосом см., например, патенты США № 4522811; 5374548 и 5399331. Липосомы могут содержать один или несколько фрагментов, которые селективно транспортируются в специфические клетки или органы, с улучшением тем самым нацеленной доставки лекарственного средства (см., например, Ranade, 1989, J. Clin. Pharmacol. 29:685). Иллюстративные нацеливающиеся фрагменты включают фолат или биотин (см., например, патент США № 5416016, выданный Low et al.); маннозиды (Umezawa et al., 1988, Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); антитела (Bloeman et al., 1995, FEBS Lett. 357:140; Owais et al., 1995, Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); рецептор поверхностно-активного белка A (Briscoe et al., 1995, Am. J. Physiol. 1233:134); p120 (Schreier et al., 1994, J. Biol. Chem. 269:9090); см. также Keinanen and Laukkanen, 1994, FEBS Lett. 346:123; Killion and Fidler, 1994, Immunomethods 4:273.

При применении в комбинированной терапии, например, как описано в разделе 7.17 ниже, CD19-связывающая молекула и одно или несколько дополнительных средств можно вводить субъекту в одной и той же фармацевтической композиции. В качестве альтернативы, CD19-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) для видов комбинированной терапии можно одновременно вводить субъекту в отдельных фармацевтических композициях.

Терапевтические способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать проведение "сопутствующего диагностического" теста, посредством которого образец от субъекта, который является кандидатом на терапию с помощью CD19-связывающей молекулы, тестируют в отношении экспрессии CD19. Сопутствующий диагностический тест можно выполнять до начала терапии с помощью CD19-связывающей молекулы и/или в ходе осуществления режима терапии с помощью CD19-связывающей молекулы для мониторинга сохраняющейся пригодности субъекта для терапии с помощью CD19-связывающей молекулы. Средство, применяемое в сопутствующей диагностике, может представлять собой саму CD19-связывающую молекулу или другое диагностическое средство, например, меченое моноспецифическое антитело к CD19 или зонд на основе нуклеиновой кислоты для выявления РНК CD19. Образец, который можно тестировать в ходе сопутствующего диагностического анализа, может представлять собой любой образец, в котором могут присутствовать клетки, на которые нацеливается CD19-связывающая молекула, например, биоптат опухоли (например, солидной опухоли), лимфу, кал, мочу, кровь или любую другую биологическую жидкость, которая может содержать циркулирующие опухолевые клетки.

Терапевтические показания.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению можно применять для лечения любого

заболевания, ассоциированного с экспрессией CD19. Фраза "заболевание, ассоциированное с экспрессией CD19" включает без ограничения заболевание, ассоциированное с экспрессией CD19, или состояние, ассоциированное с клетками, которые экспрессируют CD19, в том числе, например, пролиферативные заболевания, такие как рак или злокачественное новообразование, или предраковое состояние, такое как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или предлейкоз; или не связанное с раком показание, ассоциированное с клетками, которые экспрессируют CD19. В одном аспекте рак, ассоциированный с экспрессией CD19, представляет собой гематологический рак. В одном аспекте гематологический рак представляет собой лейкоз или лимфому. В одном аспекте рак, ассоциированный с экспрессией CD19, включает формы рака и злокачественные новообразования, в том числе без ограничения, например, одну или несколько форм острого лейкоза, в том числе без ограничения, например, острый В-клеточный лимфоидный лейкоз ("BALL"), острый Т-клеточный лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL); одну или несколько форм хронического лейкоза, в том числе без ограничения, например, хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоидный лейкоз (CLL). Дополнительные формы рака или гематологические состояния, ассоциированные с экспрессией CD19, включают без ограничения, например, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, новообразование из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, лимфому MALT, мантийноклеточную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, новообразование из плазмоцитоидных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "предлейкоз", который представляет собой разнообразную группу гематологических состояний, объединенных неэффективным образованием (или дисплазией) миелоидных клеток крови, и т.п. Дополнительные заболевания, ассоциированные с экспрессией CD19, включают без ограничения, например, атипичные и/или неклассические формы рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, ассоциированные с экспрессией CD19. Не связанные с раком показания, ассоциированные с экспрессией CD19, включают без ограничения, например, аутоиммунное заболевание (например, волчанку), воспалительные нарушения (аллергию и астму) и трансплантацию.

Например, CD19-связывающую молекулу можно применять для лечения субъекта, который подвергся лечению заболевания, ассоциированного с повышенной экспрессией CD19, где у субъекта, который подвергся лечению при повышенных уровнях CD19, проявляется заболевание, ассоциированное с повышенными уровнями CD19.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления роста опухолевой клетки, экспрессирующей CD19, включающий приведение опухолевой клетки в контакт с CD19-связывающей молекулой таким образом, чтобы рост опухолевой клетки подавлялся.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения и/или предупреждения заболевания, которое возникает у индивидуумов с ослабленным иммунитетом, включающий введение CD19-связывающей молекулы. В частности, в данном документе раскрыт способ лечения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией CD19, включающий введение CD19-связывающей молекулы.

В определенных аспектах в данном документе раскрыт способ лечения пациентов с риском развития заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией CD19, включающий введение CD19-связывающей молекулы.

Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с экспрессией CD19, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества CD19-связывающей молекулы.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы предупреждения, лечения и/или контроля заболевания, ассоциированного с клетками, экспрессирующими CD19 (например, клетками гематологического рака или атипичного рака, экспрессирующими CD19), при этом способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту CD19-связывающей молекулы. В одном аспекте субъект является человеком. Неограничивающие примеры нарушений, ассоциированных с клетками, экспрессирующими CD19, включают вирусные или грибковые инфекции и нарушения, связанные с иммунитетом слизистых оболочек.

Рак и связанные с раком заболевания и нарушения.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака у субъекта. Способ включает введение субъекту CD19-связывающей молекулы, благодаря чему обеспечивается лечение рака у субъекта. Примером рака, который поддается лечению с помощью средства, нацеливающегося на CD19, является рак, ассоциированный с экспрессией CD19.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака, где часть опухоли является отрицательной в отношении CD19, и часть опухоли является положительной в отношении CD19.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения рака, где CD19 экс-

прессируется как на нормальных клетках, так и на раковых клетках, но на нормальных клетках экспрессируется на более низких уровнях, с использованием CD19-связывающей молекулы по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает проведение отбора CD19-связывающей молекулы, которая связывается с такой аффинностью, которая позволяет CD19-связывающей молекуле связывать и уничтожать раковые клетки, экспрессирующие CD19, но при этом уничтожать менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или меньше нормальных клеток, экспрессирующих CD19, например, как определено с помощью анализа, описанного в данном документе. Например, можно применять анализ уничтожения, такой как проточная цитометрия с использованием CTL с Cr51. В одном варианте осуществления CD19-связывающая молекула содержит антигенсвязывающий домен, который характеризуется аффинностью связывания с K_D в отношении CD19, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М, например, от 10^{-5} М до 10^{-7} М, например, 10^{-6} М или 10^{-7} М.

В одном аспекте в данном документе раскрыт способ лечения пролиферативного заболевания, такого как рак или злокачественное новообразование, или предракового состояния, такого как миелодисплазия, миелодиспластический синдром или предлейкоз, включающий введение CD19-связывающей молекулы. В одном аспекте рак представляет собой гематологический рак. Состояния, связанные с гематологическими формами рака, представляют собой типы рака, такие как лейкоз и злокачественные лимфопролиферативные состояния, при которых поражается кровь, костный мозг и лимфатическая система. В одном аспекте гематологический рак представляет собой лейкоз. Примером заболевания или нарушения, ассоциированного с CD19, является множественная миелома (также известная как MM) (см. Claudio et al., Blood. 2002, 100(6):2175-86; и Novak et al., Blood. 2004, 103(2):689-94). Множественная миелома, также известная как плазмоклеточная миелома или болезнь Калера, представляет собой рак, характеризующийся накоплением аномальных или злокачественных плазматических В-клеток в костном мозге. Часто раковые клетки внедряются в смежную кость, разрушая скелетные структуры, что приводит к боли в костях и переломам. Большинство случаев миеломы также характеризуются продуцированием парапротеина (также известного как М-белки или миеломные белки), который представляет собой аномальный иммуноглобулин, продуцируемый в избытке вследствие клональной пролиферации злокачественных плазматических клеток. Уровни парапротеина в сыворотке крови, составляющие более 30 г/л, являются диагностическим критерием множественной миеломы в соответствии с диагностическими критериями Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG) (см. Kyle et al. (2009), Leukemia. 23:3-9). Другие симптомы или признаки множественной миеломы включают снижение функции почек или почечную недостаточность, очаги поражения костей, анемию, гиперкальциемию и неврологические симптомы.

Другие нарушения пролиферации плазматических клеток, которые можно лечить с помощью композиций и способов, описанных в данном документе, включают без ограничения бессимптомную миелому ("тлеющую" множественную миелому или вялотекущую миелому), моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (MGUS), макроглобулинемию Вальденстрема, формы плазмоцитомы (например, плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому), системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей и POEMS-синдром (также известный как синдром Кроу-Фукаса, болезнь Такатсуки и PEP-синдром).

Другим примером заболевания или нарушения, ассоциированного с CD19, является лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома (см. Chiu et al., Blood. 2007, 109(2):729-39; He et al., J Immunol. 2004, 172(5):3268-79).

Лимфома Ходжкина (HL), также известная как болезнь Ходжкина, представляет собой рак лимфатической системы, который происходит из белых кровяных телец или лимфоцитов. Аномальные клетки, которые образуют лимфому, называются клетками Рида-Штернберга. При лимфоме Ходжкина происходит распространение рака из одной группы лимфатических узлов в другую. Лимфому Ходжкина можно подразделить на четыре патологических подтипа на основании морфологических характеристик клеток Рида-Штернберга и клеточного состава вокруг клеток Рида-Штернберга (что определяют посредством биопсии лимфатических узлов): нодулярная склерозирующая HL, смешанно-клеточный подтип, богатая лимфоцитами или с лимфоидным преобладанием, с лимфоидным истощением. Иногда лимфома Ходжкина также может представлять собой нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием или может быть неуточненной. Симптомы и признаки лимфомы Ходжкина включают безболезненное увеличение лимфатических узлов в области шеи, подмышечных впадин или паха, лихорадку, ночную потливость, потерю веса, утомляемость, кожный зуд или боль в животе.

Неходжкинская лимфома (NHL) представляет собой группу разнообразных форм рака крови, которые включают любую разновидность лимфомы, отличную от лимфомы Ходжкина. Подтипы неходжкинской лимфомы классифицируют в основном по морфологическим характеристикам клеток, хромосомным аберрациям и поверхностным маркерам. Подтипы NHL (или NHL-ассоциированные формы рака) включают В-клеточные лимфомы, такие как, без ограничения, лимфома Беркитта, хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз (B-CLL), пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз (B-PLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL) (например,

внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома и первичная медиастинальная В-клеточная лимфома), фолликулярная лимфома (например, лимфома из клеток центра фолликула, фолликулярная мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами), волосатоклеточный лейкоз, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности (подобная лимфоме Беркитта), лимфоплазмоцитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема), мантийноклеточная лимфома, формы В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны (например, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны или лимфома из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны и В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки), плазмоцитома/миелома, В-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественников (PB-LBL/L), первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), первичная внутриглазная лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL); и Т-клеточные лимфомы, такие как, без ограничения, анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL), Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (например, "тлеющая", хроническая, острая и лимфоматозная), лимфангиома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, формы Т-клеточной лимфомы кожи (например, фунгоидный микоз, синдром Сезари и т.д.), внеузловая лимфома из Т-клеток/естественных киллеров (назальный тип), Т-клеточная лимфома кишечника энтеропатического типа, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (T-LBL/L), Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз (T-CLL/PLL) и неуточненная периферическая Т-клеточная лимфома. Симптомы и признаки лимфомы Ходжкина включают безболезненное увеличение лимфатических узлов в области шеи, подмышечных впадин или паха, лихорадку, ночную потливость, потерю веса, утомляемость, кожный зуд, боль в животе, кашель или боль в груди.

Также было установлено, что экспрессия CD19 ассоциирована с макроглобулинемией Вальденстрема (WM), также известной как лимфоплазмоцитарная лимфома (LPL). (см. Elsawa et al., Blood. 2006, 107(7):2882-8). Ранее считалось, что макроглобулинемия Вальденстрема является родственной по отношению к множественной миеломе, но совсем недавно ее классифицировали как подтип неходжкинской лимфомы. WM характеризуется неконтролируемой пролиферацией В-клеточных лимфоцитов, что приводит к анемии и продуцированию избыточных количеств парапротеина или иммуноглобулина М (IgM), который сгущает кровь и приводит к синдрому повышенной вязкости крови. Другие симптомы или признаки WM включают лихорадку, ночную потливость, утомляемость, анемию, потерю веса, лимфаденопатию или спленомегалию, нечеткость зрения, головокружение, носовые кровотечения, кровоточивость десен, нетипичные кровоподтеки, нарушение функции почек или почечную недостаточность, амилоидоз или периферическую нейропатию.

Другим примером заболевания или нарушения, ассоциированного с экспрессией CD19, является рак головного мозга. В частности, было установлено, что экспрессия CD19 ассоциирована с астроцитомой или глиобластомой (см. Deshayes et al, Oncogene. 2004, 23(17):3005-12, Pelekanou et al., PLoS One. 2013, 8(12):e83250). Астроцитомы представляют собой опухоли, которые возникают из астроцитов, представляющих собой тип глиальных клеток в головном мозге. Глиобластома (также известная как мультиформная глиобластома или GBM) является наиболее злокачественной формой астроцитомы и считается наиболее поздней стадией рака головного мозга (стадией IV). Существуют два варианта глиобластомы: гигантоклеточная глиобластома и глиосаркома. Другие формы астроцитомы включают ювенильную пилоцитарную астроцитому (JPA), фибриллярную астроцитому, плеоморфную ксантоастроцитому (PXA), дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (DNET) и анапластическую астроцитому (AA).

Симптомы или признаки, ассоциированные с глиобластомой или астроцитомой, включают повышенное давление в головном мозге, головные боли, эпилептические припадки, потерю памяти, изменения в поведении, нарушение движения или потерю чувствительности на одной стороне тела, речевую дисфункцию, когнитивные нарушения, нарушения зрения, тошноту, рвоту и слабость в руках или ногах.

Хирургическое удаление опухоли (или резекция) является стандартным лечением для удаления как можно большей части глиомы без повреждения или с минимальным повреждением окружающей нормальной ткани головного мозга. Лучевая терапия и/или химиотерапия часто применяются после хирургического вмешательства для подавления и замедления рецидивирующего заболевания, обусловленного любыми оставшимися раковыми клетками или сопутствующими очагами поражения. Лучевая терапия включает лучевую терапию всего головного мозга (традиционную дистанционную лучевую терапию), целенаправленную трехмерную конформную лучевую терапию и применение целенаправленно воздействующих радионуклидов. Химиотерапевтические средства, обычно применяемые для лечения глиобластомы, включают темозоломид, гефитиниб или эрлотиниб и цисплатин. Ингибиторы ангиогенеза, такие как бевацизумаб (Avastin®), также обычно применяются в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией.

Поддерживающее лечение также часто применяют для облегчения неврологических симптомов и улучшения неврологической функции и используют в комбинации с любым из средств терапии рака, описанных в данном документе. Основные поддерживающие средства включают противосудорожные средства и кортикостероиды. Таким образом, композиции и способы по настоящему изобретению можно

применять в комбинации с любыми видами стандартного или поддерживающего лечения с целью лечения глиобластомы или астроцитомы.

В настоящем изобретении предусмотрены композиции и способы для лечения рака. В одном аспекте рак представляет собой гематологический рак, включающий без ограничения лейкоз или лимфому. В одном аспекте в данном документе раскрыты способы лечения форм рака и злокачественных новообразований, в том числе без ограничения, например, форм острого лейкоза, включая без ограничения, например, В-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("BALL"), Т-клеточный острый лимфоидный лейкоз ("TALL"), острый лимфоидный лейкоз (ALL); одной или более форм хронического лейкоза, включая без ограничения, например, хронический миелогенный лейкоз (CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); дополнительных форм гематологического рака или гематологических состояний, включая без ограничения, например, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, новообразование из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому, волосатоклеточный лейкоз, мелкоклеточную или крупноклеточную фолликулярную лимфому, злокачественные лимфопролиферативные состояния, MALT-лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, миелодисплазию и миелодиспластический синдром, неходжкинскую лимфому, плазмобластную лимфому, новообразование из плазмоцитоидных дендритных клеток, макроглобулинемию Вальденстрема и "предлейкоз", который представляет собой разнообразную группу гематологических состояний, объединенных неэффективным образованием (или дисплазией) миелоидных клеток крови, и т.п. Другие заболевания, ассоциированные с экспрессией CD19, включают без ограничения, например, атипичные и/или неклассические формы рака, злокачественные новообразования, предраковые состояния или пролиферативные заболевания, характеризующиеся экспрессией CD19.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу можно применять для лечения заболевания, включающего без ограничения нарушение пролиферации плазматических клеток, например, бессимптомную миелому ("тлеющую" множественную миелому или вялотекущую миелому), моноклональную гаммапатию неустановленной этиологии (MGUS), макроглобулинемию Вальденстрема, формы плазмоцитомы (например, плазмоклеточную дискразию, солитарную миелому, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому и множественную плазмоцитому), системный амилоидоз в форме амилоидоза легких цепей и POEMS-синдром (также известный как синдром Кроу-Фукаса, болезнь Такатсуки и PEP-синдром).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу можно применять для лечения заболевания, включающего без ограничения рак, например, рак, описанный в данном документе, например, рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный или терапевтически резистентный рак предстательной железы или метастатический рак предстательной железы), рак поджелудочной железы или рак легкого.

В настоящем изобретении также предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции клеток, экспрессирующих CD19, при этом способы включают приведение популяции клеток, содержащей клетку, экспрессирующую BMCA, в контакт с CD19-связывающей молекулой. В определенном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19, при этом способы включают приведение популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19, в контакт с CD19-связывающей молекулой. В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы подавления пролиферации или уменьшения популяции раковых клеток, экспрессирующих CD19, при этом способы включают приведение популяции раковых клеток, экспрессирующих BMCA, в контакт с CD19-связывающей молекулой. В определенных аспектах способы обеспечивают снижение количества, числа, численности или процентного содержания клеток и/или раковых клеток на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% у субъекта с миелоидным лейкозом или другой формой рака, ассоциированной с клетками, экспрессирующими CD19, или в соответствующей животной модели, по сравнению с отрицательным контролем. В одном аспекте субъект является человеком.

В настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения рецидива рака, ассоциированного с клетками, экспрессирующими CD19, при этом способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту CD19-связывающей молекулы.

Заболевания и нарушения, не связанные с раком.

Заболевания и нарушения, не связанные с раком, но ассоциированные с экспрессией CD19, например, иммунологические состояния, также можно лечить с помощью композиций и способов, раскрытых в данном документе. Такие иммунологические состояния могут характеризоваться ненадлежащей активацией иммунных клеток и обычно подразделяются на четыре типа: анафилактические реакции, цитотоксические (цитолитические) реакции, реакции иммунных комплексов или реакции клеточноопосредованного иммунитета (CMI) (также называемые реакциями гиперчувствительности замедленного типа (DTH)). (См., например, Fundamental Immunology, William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3rd ed. 1993.)

Конкретные примеры таких иммунологических заболеваний включают без ограничения ревматоид-

ный артрит, рассеянный склероз, эндокринную офтальмопатию, увеоретинит, системную красную волчанку, тяжелую миастению, болезнь Грейвса, гломерулонефрит, аутоиммунное гематологическое нарушение, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, синдром Шегрена, юношеский сахарный диабет (I типа), первичный билиарный цирроз, гранулематоз Вегенера, фибромиалгию, воспалительное заболевание кишечника, полимиозит, дерматомиозит, множественную недостаточность эндокринных желез, синдром Шмидта, аутоиммунный увеит, болезнь Аддисона, адреналит, тиреоидит, тиреоидит Хашимото, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, пернициозную анемию, атрофию желудка, хронический гепатит, волчаночный гепатит, атеросклероз, пресенильную деменцию, демиелинизирующие заболевания, подострую кожную красную волчанку, гипопаратиреоз, синдром Дресслера, аутоиммунную тромбоцитопению, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, обыкновенную пузырчатку, пузырчатку, герпетиформный дерматит, гнездную алопецию, пемфигоид, склеродермию, прогрессирующий системный склероз, CREST-синдром (кальциноз, феномен Рейно, дискинезия пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия), сахарный диабет взрослых (сахарный диабет II типа), мужское и женское аутоиммунное бесплодие, анкилозирующий спондилоартрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, смешанное заболевание соединительной ткани, узелковый полиартериит, системный некротический васкулит, юношеский ревматоидный артрит, атопический дерматит, атопический ринит, синдром Гудпасчера, болезнь Шагаса, саркоидоз, ревматическую лихорадку, астму, привычный выкидыш, антифосфолипидный синдром, аллергический альвеолит сельскохозяйственных рабочих, многоформную эритему, посткардиотомический синдром, синдром Кушинга, аутоиммунный хронический активный гепатит, легочную аллергию птицеводов, аллергический энцефаломиелит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Альпорта, альвеолит, аллергический альвеолит, фиброзный альвеолит, интерстициальное заболевание легких, узловатую эритему, гангренозную пиодермию, трансфузионную реакцию, лепру, малярию, лейшманиоз, трипаносомоз, артериит Такаясу, ревматическую полимиалгию, височный артериит, шистосомоз, гигантоклеточный артериит, аскаридоз, аспергиллез, синдром Самтера, экзему, лимфогранулематоз, болезнь Бехчета, синдром Каплана, болезнь Кавасаки, лихорадку денге, энцефаломиелит, эндокардит, эндомиокардиальный фиброз, эндофтальмит, стойкую возвышающуюся эритему, псориаз, эритробластоз плода, эозинофильный фасциит, синдром Шульмана, синдром Фелти, филяриоз, циклит, хронический циклит, гетерохромный циклит, циклит Фукса, пурпуру Шенлейна-Геноха, реакцию "трансплантат против хозяина", отторжение трансплантата, инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека, эховирусную инфекцию, кардиомиопатию, болезнь Альцгеймера, парвовирусную инфекцию, инфекцию, вызванную вирусом краснухи, поствакцинальные синдромы, внутриутробную инфекцию, вызванную вирусом краснухи, синдром Итона-Ламберта, рецидивирующий полихондрит, криоглобулинемию, макроглобулинемию Вальденстрема, инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна-Барр, эпидемический паротит, синдром Эванса и аутоиммунную гонадную недостаточность.

Соответственно, способы, описанные в данном документе, охватывают лечение нарушений со стороны В-лимфоцитов (например, системной красной волчанки, синдрома Гудпасчера, ревматоидного артрита и сахарного диабета I типа), Th_1-лимфоцитов (например, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, синдрома Шегрена, тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса, первичного билиарного цирроза, гранулематоза Вегенера, туберкулеза или реакции "трансплантат против хозяина") или Th_2-лимфоцитов (например, атопического дерматита, системной красной волчанки, атопической астмы, риноконъюнктивита, аллергического ринита или хронической реакции "трансплантат против хозяина"). Обычно нарушения с поражением дендритных клеток включают в себя нарушения со стороны Th_1-лимфоцитов или Th_2-лимфоцитов.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяются для лечения аутоиммунного заболевания, например, аутоиммунного заболевания, которое по меньшей мере частично опосредовано В-клетками. Примеры аутоиммунных заболеваний включают острый некротический геморрагический лейкоэнцефалит; болезнь Аддисона; агаммаглобулинемию; аллергическую астму; аллергический ринит; гнездную алопецию; амилоидоз; анкилозирующий спондилоартрит; нефрит с антителами к GBM/TBM; антифосфолипидный синдром; аутоиммунную апластическую анемию; аутоиммунную дизавтономию; аутоиммунный гепатит; аутоиммунную гиперлипидемию; аутоиммунный иммунодефицит; аутоиммунное заболевание внутреннего уха; аутоиммунный миокардит; аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру; аксональные и нейрональные невропатии; болезнь Бало; болезнь Бехчета; буллезный пемфигоид; кардиомиопатию; болезнь Кастлемана; целиакию-спру (нетропическую); болезнь Шагаса; синдром хронической усталости; хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию; синдром Черджа-Стросс; рубцующийся пемфигоид/доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек; болезнь Крона; синдром Когана; болезнь холодовых агглютининов; врожденную блокаду сердца; миокардит, вызванный вирусом Коксаки; CREST-синдром; первичную смешанную криоглобулинемию; демиелинизирующие невропатии; дерматомиозит; болезнь Девика; дискоидную волчанку; синдром Дресслера; эндометриоз; эозинофильный фасциит; узловатую эритему; экспериментальный аллергический энцефаломиелит; синдром Эванса; фибромиалгию; фиброзирующий альвеолит; гигантоклеточный артериит (височный артериит); синдром Гудпасчера; болезнь Грейвса; синдром Гийена-Барре; бо-

лезнь Хашимото; гемолитическую анемию; пурпуру Шенлейна-Геноха; гестационный герпес; гипогаммаглобулинемию; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру; IgA-нефропатию; наличие иммунорегуляторных липопротеинов; миозит с тельцами включения; инсулинозависимый сахарный диабет (1 типа); интерстициальный цистит; ювенильный артрит; ювенильный диабет; синдром Кавасаки; синдром Ламберта-Итона; лейкоцитокластический васкулит; красный плоский лишай; склеротический лишай; деревянистый конъюнктивит; линейный IgA-зависимый дерматоз (LAD); волчанку (SLE); болезнь Лайма; болезнь Меньера; микроскопический полиангиит; смешанное заболевание соединительной ткани; язву Мурена; болезнь Мухи-Габермана; рассеянный склероз; тяжелую миастению; миозит; нарколепсию; нейтропению; глазной рубцующийся пемфигоид; остеоартрит; палиндромный ревматизм; паранеопластическую мозжечковую дегенерацию; пароксизмальную ночную гемоглобинурию; синдром Персонейджа-Тернера; парспланит (периферический увеит); пузырчатку; периферическую нейропатию; перивенозный энцефаломиелит; пернициозную анемию; POEMS-синдром; узелковый полиартериит; аутоиммунные полигландулярные синдромы I, II и III типа; ревматическую полимиалгию; полимиозит; постинфарктный синдром; постперикардиотомический синдром; прогестероновый дерматит; первичный билиарный цирроз; псориаз; псориатический артрит; идиопатический легочный фиброз; гангренозную пиодермию; истинную эритроцитарную аплазию; феномен Рейно; рефлекторную симпатическую дистрофию; синдром Рейтера; рецидивирующий полихондрит; синдром беспокойных ног; ревматическую лихорадку; ревматоидный артрит; саркоидоз; синдром Шмидта; склерит; склеродермию; синдром Шегрена; аутоиммунную реакцию на антигены спермы и семенников; синдром скованного человека; подострый бактериальный эндокардит; симпатическую офтальмию; артериит Такаясу; височный артериит/гигантоклеточный артериит; тромбоцитопеническую пурпуру; аутоиммунное заболевание щитовидной железы; синдром Толосы-Ханта; поперечный миелит и некротическую миелопатию; неспецифический язвенный колит; недифференцированное заболевание соединительной ткани; увеит; васкулит; везикулобуллезный дерматоз; витилиго и гранулематоз Вегенера. Наиболее распространенные аутоиммунные заболевания, представляющие особый интерес, включают (a) заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системный склероз (склеродермия), синдром Шегрена, (b) нервно-мышечные заболевания, такие как рассеянный склероз, тяжелая миастения, синдром Гийена-Барре, (c) эндокринные заболевания, такие как тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, инсулинозависимый сахарный диабет (1 типа), и (d) желудочно-кишечные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), а также (e) другие заболевания, такие как васкулитные синдромы, гематологические аутоиммунные заболевания и аутоиммунные заболевания кожи.

Аутоиммунное заболевание может характеризоваться наличием аутоантител. Аутоантитело может специфично связываться с мишенями или антигенами хозяина, например, с ревматоидным фактором (например, при ревматоидном артрите); топоизомеразой (например, при склеродермии); основным белком миелина (например, при рассеянном склерозе); белком-коллагеном базальной мембраны IV типа (например, при синдроме Гудпасчера); ганглиозидом (например, при синдроме Гийена-Барре); тромбоцитами (например, при хронической идиопатической тромбоцитопении); гладкомышечным актином (например, при аутоиммунном гепатите); антигенами 1 и 2 буллезного пемфигоида, также называемыми антигенами полудесмосом (например, при буллезном пемфигоиде); трансглутаминазой (например, при целиакии); десмоглеином 3 (например, при обыкновенной пузырчатке); антигенами p62 или sp100 или митохондриальными (m2) антигенами (например, при первичном билиарном циррозе); цитоплазматическими антигенами c-ANCA нейтрофилов (например, при гранулематозе Вегенера); перинуклеарными антигенами p-ANCA нейтрофилов (например, при узелковом полиартериите, микроскопическом полиангиите, синдроме Черджа-Стросс, системных васкулитах (неспецифических)); двухнитевой ДНК (например, при системной красной волчанке); комплексом экзосом (например, при склеромиозите); антигеном Ro или La (например, при системной красной волчанке и неонатальной блокаде сердца или первичном синдроме Шегрена); антигеном Смита (например, при системной красной волчанке); фосфолипидным антигеном (например, при антифосфолипидном синдроме); антигеном SSA или SSB (например, при синдроме Шегрена); центромерой (например, при CREST-синдроме); митохондриями (например, при первичном билиарном циррозе); никотиновым ацетилхолиновым рецептором (например, при тяжелой миастении); потенциалзависимым кальциевым каналом (например, при синдроме Ламберта-Итона); тиреоидной пероксидазой (например, при тиреоидите Хашимото); рецептором TSH (например, при болезни Грейвса); антигеном Hu (например, при паранеопластическом мозжечковом синдроме); потенциалзависимым калиевым каналом (например, при лимбическом энцефалите) и рецептором N-метил-D-аспартата (например, при энцефалите). Более одного типа аутоантител могут быть ассоциированы с иммунологическим нарушением или наоборот, и этот список не является исчерпывающим. Например, аутоантигены, которые были идентифицированы при ревматоидном артрите, включают в себя белки, ассоциированные с суставами, такие как коллаген II типа, человеческий гликопротеин хондроцитов 39 и протеогликаны; а также белки теплового шока, цитруллинированный филаггрин, иммуноглобулин, глюкозо-6-фосфатизомеразу, p205 и BiP.

Аутоиммунные нарушения, которые можно лечить с помощью CD19-связывающих молекул по на-

стоящему изобретению, включают системную красную волчанку (SLE), синдром Шегрена, склеродермию, ревматоидный артрит (RA), ювенильный идиопатический артрит, реакцию "трансплантат против хозяина", дерматомиозит, сахарный диабет I типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, целиакию, нарушения, связанные с иммунитетом слизистых оболочек, заболевания раздраженного кишечника (например, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), пернициозную анемию, обыкновенную пузырчатку, витилиго, аутоиммунную гемолитическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гигантоклеточный артериит, тяжелую миастению, рассеянный склероз (MS) (например, рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS)), гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, буллезный пемфигоид, язвенный колит, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, антифосфолипидный синдром, нарколепсию, саркоидоз и гранулематоз Вегенера.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения системной красной волчанки (SLE).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Шегрена.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения склеродермии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения ревматоидного артрита (RA).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения ювенильного идиопатического артрита.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения реакции "трансплантат против хозяина".

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения дерматомиозита.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения сахарного диабета I типа.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения тиреоидита Хашимото.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Грейвса.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Аддисона.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения целиакии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения болезни Крона.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения пернициозной анемии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения обыкновенной пузырчатки.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения витилиго.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения аутоиммунной гемолитической анемии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения гигантоклеточного артериита.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения тяжелой миастении.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения рассеянного склероза (MS). В некоторых вариантах осуществления MS представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения гломерулонефрита.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Гудпасчера.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения буллезного пемфигоида.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения язвенного колита.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения синдрома Гийена-Барре.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения нарколепсии.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения саркоидоза.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающие молекулы применяют для лечения гранулематоза Вегенера.

Примеры других заболеваний и нарушений, не связанных с раком, но ассоциированных с экспрессией CD19, включают без ограничения вирусные инфекции, например, вызванные HIV; грибковые инфекции, например, вызванные C. neoformans.

Комбинированная терапия.

CD19-связывающую молекулу по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими известными средствами и видами терапии. Например, CD19-связывающую молекулу можно применять в режимах лечения в комбинации с хирургическим вмешательством, химиотерапией, антителами, облучением, пептидными вакцинами, стероидами, цитотоксинами, ингибиторами протеасом, иммуномодулирующими лекарственными средствами (например, IMiD), миметиками BH3, средствами цитокиновой терапии, трансплантацией стволовых клеток или любой их комбинацией.

Для удобства средство, которое применяют в комбинации с CD19-связывающей молекулой, в данном документе называется "дополнительным" средством.

Как используется в данном документе, вводимый "в комбинации" означает, что два (или более) различных средства для лечения доставляются субъекту в течение периода, когда субъект страдает нарушением, например, два или более средства для лечения доставляются после того, как у субъекта было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было излечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления доставка одного средства для лечения все еще осуществляется, когда начинается доставка второго, так что в отношении введения имеет место перекрывание. Это иногда упоминается в данном документе как "одновременная" или "параллельная" доставка. Например, каждое средство терапии можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако, если их не вводят в одно и то же время, их следует вводить достаточно близко друг к другу по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический эффект.

CD19-связывающую молекулу и одно или несколько дополнительных средств можно вводить одновременно в одной и той же или отдельных композициях или последовательно. В случае последовательного введения CD19-связывающую молекулу можно вводить первой, а дополнительное средство можно вводить вторым, или порядок введения может быть обратным.

CD19-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить субъекту в любой подходящей форме и любым подходящим путем. В некоторых вариантах осуществления пути введения являются одинаковыми. В других вариантах осуществления пути введения являются разными.

В других вариантах осуществления доставка одного средства для лечения завершается до начала доставки другого средства для лечения.

В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе средство для лечения является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго средства для лечения, или второе средство для лечения обеспечивает снижение интенсивности симптомов в большей степени, чем наблюдалось бы при введении второго средства для лечения в отсутствие первого средства для лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым средством для лечения. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, при которой снижение интенсивности симптома или другого параметра, связанного с нарушением, является более значительным, чем наблюдалось бы при доставке одного средства для лечения в отсутствие другого. Эффект двух средств для лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или превышающим аддитивный. Доставка может быть такой, что эффект от первого доставленного средства для лечения все еще поддается выявлению при доставке второго.

CD19-связывающую молекулу и/или дополнительные средства можно вводить в течение периодов активного проявления нарушения или в течение периода ремиссии или менее активного проявления заболевания. CD19-связывающую молекулу можно вводить до лечения с помощью дополнительного(дополнительных) средства(средств), одновременно с лечением с помощью дополнительного(дополнительных) средства(средств), после лечения с помощью дополнительного(дополнительных)

средства(средств) или во время ремиссии нарушения.

При введении в комбинации CD19-связывающая молекула и/или дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить в количестве или дозе, которые являются более высокими, более низкими или такими же по сравнению с количеством или дозой каждого средства, применяемого отдельно, например, в режиме монотерапии.

Дополнительное(дополнительные) средство(средства) в видах комбинированной терапии по настоящему изобретению можно вводить субъекту одновременно. Термин "одновременно" не ограничивается введением средств терапии (например, профилактических или терапевтических средств) точно в одно и то же время, а скорее означает, что фармацевтическую композицию, содержащую CD19-связывающую молекулу, вводят субъекту последовательно и в течение временного интервала таким образом, чтобы молекулы по настоящему изобретению могли действовать вместе с дополнительным(дополнительными) средством(средствами) терапии с обеспечением большей пользы, чем если бы их вводили иным способом. Например, каждое средство терапии можно вводить субъекту в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени; однако, если их не вводят в одно и то же время, их следует вводить достаточно близко друг к другу по времени, чтобы обеспечить требуемый терапевтический или профилактический эффект. Каждое средство терапии можно вводить субъекту отдельно в любой подходящей форме и любым подходящим путем.

CD19-связывающую молекулу и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить субъекту одинаковыми или разными путями введения.

CD19-связывающие молекулы и дополнительное(дополнительные) средство(средства) можно вводить циклически. Циклическая терапия предусматривает введение первого средства терапии (например, первого профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени, а затем введение второго средства терапии (например, второго профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени, необязательно с последующим введением третьего средства терапии (например, профилактического или терапевтического средства) в течение некоторого периода времени и т.д. и повторение этого последовательного введения, т.е. цикла, с целью снижения темпов развития устойчивости к одному из средств терапии, для недопущения или снижения побочных эффектов одного из средств терапии и/или для улучшения эффективности средств терапии.

В определенных случаях одно или несколько дополнительных средств представляют собой другие противораковые средства, противоаллергические средства, противотошнотные средства (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В одном варианте осуществления CD19-связывающую молекулу можно применять в комбинации с противораковым средством (например, с химиотерапевтическим средством). Иллюстративные химиотерапевтические средства включают антрациклин (например, доксорубицин (например, липосомальный доксорубицин)), алкалоид барвинка (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), алкилирующее средство (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), антитело к клеткам иммунной системы (например, алемтузумаб, гемтузумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, обинутузумаб, офатумумаб, даратумумаб, элотузумаб), антиметаболит (в том числе, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы (например, флударабин)), ингибитор mTOR, агонист глюкокортикоид-индуцируемого белка, родственного TNFR (GITR), ингибитор протеасом (например, аклациномицин A, глиотоксин или бортезомиб), иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид).

Основные химиотерапевтические средства, рассматриваемые для применения в видах комбинированной терапии, включают анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), сульфат блеомицина (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозинарабинозид (Cytosar-U®), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegan), гидрохлорид даунорубицина (Cerubidine®), липосомальный цитрат даунорубицина для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), гидрохлорид доксорубицина (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), фосфат флударабина (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксицитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), гидрохлорид топотекана для инъекций (Hycamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®).

Противораковые средства, представляющие особый интерес для комбинаций с CD19-связывающими молекулами по настоящему изобретению, включают антрациклины; алкилирующие

средства; антиметаболиты; лекарственные средства, которые ингибируют кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин или киназу p70S6 (FK506) или ингибируют киназу p70S6; ингибиторы mTOR; иммуномодуляторы; антрациклины; алкалоиды барвинка; ингибиторы протеасом; агонисты GITR (например, GWN323); ингибиторы протеинтирозинфосфатаз; ингибитор киназы CDK4; ингибитор BTK; ингибитор киназы MKN; ингибитор киназы DGK; онколитический вирус; миметик BH3 и средства цитокиновой терапии.

Иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены: урациловый иприт (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, RevimmuneTM), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилентиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (CeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные иллюстративные алкилирующие средства включают без ограничения оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, Alkeran®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, CeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и гидрохлорид мехлорэтамина, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепу (также известную как тиофосфамид, TESPA и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®) и бендамустин-HCl (Treanda®).

Иллюстративные ингибиторы mTOR включают, например, темсиролимус; ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоциклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в PCT-публикации № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролимус, (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4), а также N2-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин- (SEQ ID NO: 757) в форме внутренней соли (SF1126, CAS 936487-67-1) и XL765.

Иллюстративные иммуномодуляторы включают, например, афутузумаб (доступный от Roche®); пегфилграстим (Neulasta®); леналидомид (CC-5013, Revlimid®); IMID (такие как талидомид (Thalomid®), леналидомид, помалидомид и апремиласт), актимид (CC4047) и IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, содержащую интерлейкин-1, интерлейкин-2 и интерферон γ, CAS 951209-71-5, доступную от IRX Therapeutics).

Иллюстративные антрациклины включают, например, доксорубицин (Adriamycin® и Rubex®); блеомицин (Lenoxane®); даунорубицин (гидрохлорид даунорубицина, дауномицин и гидрохлорид рубидомицина, Cerubidine®); липосомальный даунорубицин (липосомальный цитрат даунорубицина, DaunoXome®); митоксантрон (DHAD, Novantrone®); эпирубицин (Ellence™); идарубицин (Idamycin®, Idamycin PFS®); митомицин C (Mutamycin®); гелданамицин; гербимицин; равидомицин и дезацетилравидомицин.

Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, например, тартрат винорелбина (Navelbine®), винкристин (Oncovin®) и виндезин (Eldisine®); винбластин (также известный как сульфат винбластина, винкалейкобластин и VLB, Alkaban-AQ® и Velban®) и винорелбин (Navelbine®).

Иллюстративные ингибиторы протеасом включают бортезомиб (Velcade®); карфилзомиб (PX-171-007, (S)-4-метил-N-((S)-1-(((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)-2-((S)-2-(2-морфолиноацетамидо)-4-фенилбутанамидо)пентанамид); маризомиб (NPI-0052); цитрат иксазомиба (MLN-9708); деланзомиб (CEP-18770) и O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912).

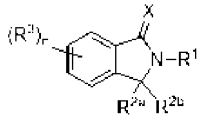
Иллюстративные миметики BH3 включают венетоклакс, ABT-737 (4-{4-[(4'-хлор-2-бифенилил)метил]-1-пиперазинил}-N-[(4-{[(2R)-4-(диметиламино)-1-(фенилсульфанил)-2-бутанил]амино}-3-нитрофенил)сульфонил]бензамид и навитоклакс (ранее ABT-263).

Иллюстративные средства цитокиновой терапии включают интерлейкин 2 (IL-2) и интерферон альфа (IFN-альфа).

В определенных аспектах в качестве дополнительного(дополнительных) средства(средств) вводят "коктейли" различных химиотерапевтических средств.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу можно применять в комбинации с представителем соединений класса талидомидов. Представители соединений класса талидомидов включают без ограничения леналидомид (CC-5013), помалидомид (CC-4047 или актимид), талидомид и их соли и производные. В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу применяют в комбинации со смесью из одного, двух, трех или более представителей соединений класса талидомидов. Аналоги талидомида и иммуномодулирующие свойства аналогов талидомида описаны в Bodera and Stankiewicz, Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2011 Sep; 5(3):192-6. Структурный комплекс аналогов талидомида и убиквитина E3 описан в Gandhi et al., Br J Haematol. 2014 Mar; 164(6):811-21. Модулирование убиквитинлигазы E3 под действием аналогов талидомида описано в Fischer et al., Nature. 2014 Aug 7; 512(7512):49-53.

В некоторых вариантах осуществления представитель соединений класса талидомидов включает соединение формулы (I):


(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, гидрат, сольват или таутомер, где:

X представляет собой O или S;

R^1 представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или C_1-C_6-алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу или тиокарбонильную группу;

каждый из R^3 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, галоген, циано, оксо, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^7;

каждый из R^A, R^B, R^C, R^D и R^E независимо представляет собой водород или C_1-C_6-алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, арил или гетероарил, где каждый арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4; и

x равняется 0, 1 или 2.

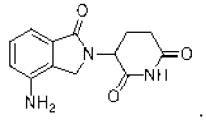
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой 6-членный гетероциклил или 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой пиперидинил (например, пиперидин-2,6-дионил).

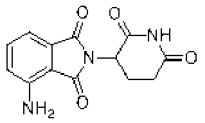
В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6-гетероалкил, $-N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6-гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил), $-N(R^C)(R^D)$ (например, NH_2) или $-N(R^C)C(O)R^A$ (например, $NHC(O)CH_3$).

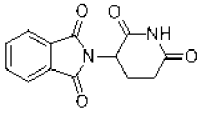
В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидин-2,6-дионил). В одном варианте осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой $-N(R^C)(R^D)$ (например, $-NH_2$). В одном варианте осуществления соединение включает в себя леналидомид, например, 3-(4-амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение представляет собой леналидомид, например, следующей формулы:



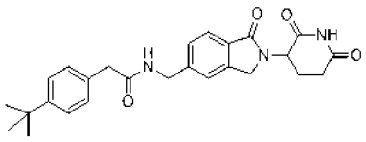
В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил-2,6-дионил). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой $-N(R^C)(R^D)$ (например, $-NH_2$). В одном варианте осуществления соединение включает в себя помалидомид, например, 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение представляет собой помалидомид, например, следующей формулы:



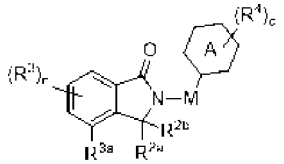
В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил-2,6-дионил). В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу. В одном варианте осуществления n равняется 0. В одном варианте осуществления соединение включает в себя талидомид, например, 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион, или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления продукт представляет собой талидомид, например, следующей формулы:



В одном варианте осуществления X представляет собой O. В одном варианте осуществления R^1 представляет собой гетероциклил (например, пиперидин-2,6-дионил). В одном варианте осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В одном варианте осуществления n равняется 1. В одном варианте осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6-гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил). В одном варианте осуществления соединение включает в себя 2-(4-(трет-бутил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение имеет структуру, показанную следующей формулой:



В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I-a):



(I-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, гидрат или таутомер, где:

кольцо A представляет собой карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^4;

M отсутствует или представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил или C_1-C_6-гетероалкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещен одним или несколькими R^4;

каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород или C_1-C_6-алкил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу или тиокарбонильную

группу;

R^{3a} представляет собой водород, C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый из R^3 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, галоген, циано, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)S(O)_xR^E$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и гетероалкил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_2-C_6-алкенил, C_2-C_6-алкинил, C_1-C_6-гетероалкил, галоген, циано, оксо, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^B$, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, $-S(O)_xR^E$, $-S(O)_xN(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)S(O)_xR^E$, карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^7;

каждый из R^A, R^B, R^C, R^D и R^E независимо представляет собой водород или C_1-C_6-алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$, $-N(R^C)C(O)R^A$, арил или гетероарил, где каждый арил и гетероарил независимо и необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, оксо, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, циано, $-OR^B$, $-N(R^C)(R^D)$, $-C(O)N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

o равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления M отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой гетероциклил, например, 6-членный гетероциклил или 5-членный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиперидинил (например, пиперидин-2,6-дионил).

В некоторых вариантах осуществления M отсутствует, и кольцо A представляет собой гетероциклил (например, пиперидинил, например, пиперидин-2,6-дионил).

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород, $-N(R^C)(R^D)$ или $-N(R^C)C(O)R^A$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-N(R^C)(R^D)$ (например, $-NH_2$). В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-N(R^C)C(O)R^A$ (например, $NHC(O)CH_3$).

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1-C_6-гетероалкил (например, $CH_2NHC(O)CH_2$-фенил-трет-бутил). В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

Соединение может содержать один или несколько хиральных центров или существовать в виде одного или нескольких стереоизомеров. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит один хиральный центр и представляет собой смесь стереоизомеров, например, R-стереоизомера и S-стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит R-стереоизомеры и S-стереоизомеры в определенном соотношении, например, R-стереоизомеры и S-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 1:1 (т.е. представляет собой рацемическую смесь). В некоторых вариантах осуществления смесь содержит R-стереоизомеры и S-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 51:49, приблизительно 52:48, приблизительно 53:47, приблизительно 54:46, приблизительно 55:45, приблизительно 60:40, приблизительно 65:35, приблизительно 70:30, приблизительно 75:25, приблизительно 80:20, приблизительно 85:15, приблизительно 90:10, приблизительно 95:5 или приблизительно 99:1. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит S-стереоизомеры и R-стереоизомеры в соотношении, составляющем приблизительно 51:49, приблизительно 52:48, приблизительно 53:47, приблизительно 54:46, приблизительно 55:45, приблизительно 60:40, приблизительно 65:35, приблизительно 70:30, приблизительно 75:25, приблизительно 80:20, приблизительно 85:15, приблизительно 90:10, приблизительно 95:5 или приблизительно 99:1. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой один стереоизомер формулы (I) или формулы (I-a), например, один R-стереоизомер или один S-стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с инги-

битором киназы. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3-киназы, например, CLR457, BGT226 или BYL719. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор CDK4, например, ингибитор CDK4, описанный в данном документе, например, ингибитор CDK4/6, такой как, например, гидрохлорид 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (также называемый палбоциклибом или PD0332991). В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор BTK, например, ингибитор BTK, описанный в данном документе, такой как, например, ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор mTOR, например, ингибитор mTOR, описанный в данном документе, такой как, например, рапамицин, аналог рапамицина, OSI-027. Ингибитор mTOR может представлять собой, например, ингибитор mTORC1 и/или ингибитор mTORC2, например, ингибитор mTORC1 и/или ингибитор mTORC2, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор MNK, например, ингибитор MNK, описанный в данном документе, такой как, например, 4-амино-5-(4-фторанилино)-пиразоло[3,4-d]пиримидин. Ингибитор MNK может представлять собой, например, ингибитор MNK1a, MNK1b, MNK2a и/или MNK2b. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой двойной ингибитор PI3K/mTOR, описанный в данном документе, такой как, например, PF-04695102. В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор DGK, например, ингибитор DGK, описанный в данном документе, такой как, например, DGKinh1 (D5919) или DGKinh2 (D5794).

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор BTK, выбранный из ибрутиниба (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 и LFM-A13. В одном варианте осуществления ингибитор BTK не снижает и не подавляет киназную активность интерлейкин-2-индуцируемой киназы (ITK) и выбран из GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774 и LFM-A13.

В одном варианте осуществления ингибитор киназы представляет собой ингибитор BTK, например, ибрутиниб (PCI-32765). В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят субъекту в комбинации с ингибитором BTK (например, ибрутинибом). В ряде вариантов осуществления CD19-связывающую молекулу вводят субъекту в комбинации с ибрутинибом (также называемым PCI-32765) (например, субъекту, у которого имеется CLL, мантийноклеточная лимфома (MCL) или мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL)). Например, у субъекта может иметься делеция в коротком плече хромосомы 17 (del(17p), например, в лейкозной клетке). В других примерах у субъекта не имеется del(17p). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рецидивирующая CLL или SLL, например, субъекту ранее вводили средство противораковой терапии (например, ранее вводили одно, два, три или четыре предшествующих средства противораковой терапии). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рефрактерная CLL или SLL. В других вариантах осуществления у субъекта имеется фолликулярная лимфома, например, рецидивирующая или рефрактерная фолликулярная лимфома. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 300-600 мг/день (например, приблизительно 300-350, 350-400, 400-450, 450-500, 500-550 или 550-600 мг/день, например, приблизительно 420 мг/день или приблизительно 560 мг/день), например, перорально. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в дозе, составляющей приблизительно 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 420 мг, 440 мг, 460 мг, 480 мг, 500 мг, 520 мг, 540 мг, 560 мг, 580 мг, 600 мг (например, 250 мг, 420 мг или 560 мг), ежедневно в течение некоторого периода времени, например, ежедневно в течение 21-дневного цикла или ежедневно в течение 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления ибрутиниб вводят в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или больше циклов. В некоторых вариантах осуществления ибрутиниб вводят в комбинации с ритуксимабом. См., например, Burger et al., 2013. Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients, Abstract 675, представленную на 55-м ежегодном собрании и выставке ASH, Новый Орлеан, Луизиана, 7-10 декабря. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что при добавлении ибрутиниба усиливается пролиферативный ответ Т-клеток и может происходить сдвиг фенотипа Т-клеток от Т-хелперов 2 типа (Th2) к Т-хелперам 1 типа (Th1). Th1 и Th2 представляют собой фенотипы хелперных Т-клеток, при этом Th1 и Th2 регулируют различные пути иммунных ответов. Фенотип Th1 ассоциирован с провоспалительными ответами, например, для уничтожения клеток, таких как внутриклеточные патогены/вирусы или раковые клетки, или поддерживающимися в течение длительного времени аутоиммунными ответами. Фенотип Th2 ассоциирован с накоплением эозинофилов и противовоспалительными ответами.

В определенных вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-

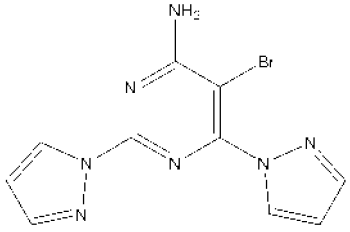
(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, вводят в дозе 150-250 мг, например, в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, например, (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, вводят в дозе, составляющей приблизительно 150, 200 или 250 мг или приблизительно 150-200 или 200-250 мг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, является ковалентным необратимым ингибитором тирозинкиназы. В определенных вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, ингибирует EGFR с активирующими мутациями (L858R, ex19del). В других вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, не ингибирует или по существу не ингибирует EGFR дикого типа (wt). Соединение A40 продемонстрировало эффективность у пациентов с NSCLC с мутантным EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR, представляющий собой (R, E)-N-(7-хлор-1-(1-(4-(диметиламино)бут-2-еноил)азепан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилизоникотинамид (соединение A40) или соединение, раскрытое в PCT-публикации № WO 2013/184757, также ингибирует одну или несколько киназ из семейства киназ Tec. Киназы семейства Tec включают, например, ITK, BMX, TEC, RLK и BTK и играют центральную роль в распространении сигналов от Т-клеточных рецепторов и рецепторов хемокинов (Schwartzberg et al. (2005) Nat. Rev. Immunol. p. 284-95). Например, соединение A40 может ингибировать ITK с IC50 при биохимическом взаимодействии, составляющей 1,3 нМ. ITK является критически важным ферментом для выживания Th2-клеток, и ее ингибирование приводит к смещению равновесия между Th2- и Th1-клетками.

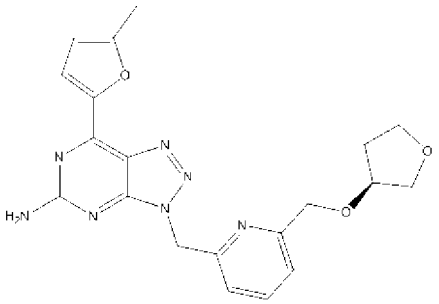
В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR выбран из одного или нескольких из эрлотиниба, гефитиниба, цетуксимаба, панитумумаба, нецитумумаба, PF-00299804, нимотузумаба или RO5083945.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с антагонистом аденозинового рецептора A2A (A2AR). Иллюстративные антагонисты A2AR включают, например, PBF509 (Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), випаденант (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir) AB928 (Arcus Biosciences), теофиллин, истрадефиллин (Kyowa Hakko Kogyo), тозаденант/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences), преладенант/SCH 420814 (Merck/Schering) и NIR178 (Novartis).

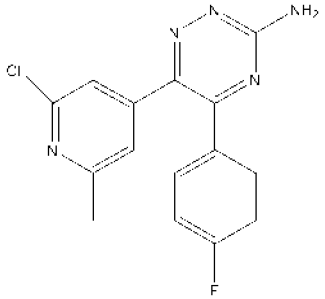
В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой PBF509. PBF509 и другие антагонисты A2AR раскрыты в US 8796284 и WO 2017/025918. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 5-бром-2,6-ди-(1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



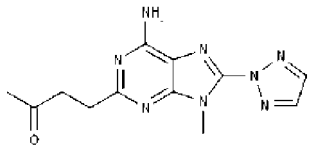
В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой CPI444/V81444. CPI-444 и другие антагонисты A2AR раскрыты в WO 2009/156737. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой (R)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин или его рацемат. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-(((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3H[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой AZD4635/HTL-1071. Антагонисты A2AR раскрыты в WO 2011/095625. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой ST-4206 (Leadiant Biosciences). В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, описанный в US 9133197. В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR имеет следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой антагонист A2AR, описанный в US8114845, US9029393, US20170015758 или US20160129108.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2AR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(E)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин раскрыт, например, в LeWitt et al. (2008) Annals of Neurology 63 (3): 295-302).

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаденант (Biotie). Тозаденант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаденант блокирует эффект эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению эффекта дофамина в отношении рецептора D2 и подавлению эффекта глутамата в отношении рецептора mGluR5. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладенант (регистрационный номер CAS: 377727-87-2). Преладенант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7H-пиразоло[4,3-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-5-амин. Преладенант был разработан как лекарственное средство, действующее как эффективный и селективный антагонист аденозинового рецептора A2A.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаденант. Випаденант также известен как BIIB014, V2006 или 3-[(4-амино-3-метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин.

Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 или ZM-241385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист сигнального пути A2aR (например, ингибитор CD-73, например, антитело к CD73), который представляет собой MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Нацеливание на внеклеточное продуцирование аденозина посредством CD73 может ослаблять иммуносупрессивные эффекты аденозина. Сообщалось, что MEDI9447 характеризуется рядом форм активности, например,

подавлением активности эктонуклеотидазы CD73, ослаблением AMP-опосредованной супрессии лимфоцитов и подавлением роста сингенных опухолей. MEDI9447 может управлять изменениями как в миелоидных, так и лимфоидных популяциях инфильтрирующих лейкоцитов в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение количества CD8+ эффекторных клеток и активированных макрофагов, а также снижение доли супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD20.

В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой антитело к CD20 или его фрагмент. В одном варианте осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, а в другом варианте осуществления антитело представляет собой биспецифическое антитело. В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой химерное мышиное/человеческое моноклональное антитело, например, ритуксимаб. В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой человеческое моноклональное антитело, такое как офатумумаб. В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой гуманизированное антитело, такое как окрелизумаб, велтузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб или PRO131921 (Genentech). В одном варианте осуществления ингибитор CD20 представляет собой слитый белок, содержащий часть антитела к CD20, такого как TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD22. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 представляет собой малую молекулу или молекулу антитела к CD22. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноспецифическое антитело, необязательно конъюгированное со вторым средством, таким как химиотерапевтическое средство. Например, в одном варианте осуществления антитело представляет собой конъюгат моноклонального антитела к CD22 и MMAE (например, DCDT2980S). В одном варианте осуществления антитело представляет собой scFv антитела к CD22, например, scFv антитела RFB4. scFv может быть слитым с полным экзотоксином A Pseudomonas или с его фрагментом (например, BL22). В одном варианте осуществления антитело является гуманизированным моноклональным антителом к CD22 (например, представляет собой эпратузумаб). В одном варианте осуществления антитело или его фрагмент содержит Fv-часть антитела к CD22, которая необязательно ковалентно слита с полным экзотоксином A Pseudomonas или его фрагментом (например, фрагментом размером 38 кДа) (например, представляет собой моксетумомаб пасудотокс). В одном варианте осуществления антитело к CD22 представляет собой биспецифическое антитело к CD19/CD22, необязательно конъюгированное с токсином. Например, в одном варианте осуществления антитело к CD22 содержит биспецифическую часть антитела к CD19/CD22 (например, два scFv-лиганда, распознающих CD19 и CD22 человека), необязательно связанную с полным дифтерийным токсином (DT) или его частью, например, первыми 389 аминокислотами дифтерийного токсина (DT) DT 390, например, представляет собой лиганд-управляемый токсин, такой как DT2219ARL. В другом варианте осуществления биспецифическая часть (например, из антитела к CD19/к CD22) связана с токсином, таким как дегликозилированная A-цепь рицина (например, комботокс).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD22 представляет собой молекулу полиспецифического антитела, например, молекулу биспецифического антитела, например, молекулу биспецифического антитела, которая связывается с CD20 и CD3. Иллюстративные молекулы биспецифических антител, которые связываются с CD20 и CD3, раскрыты в WO 2016086189 и WO 2016182751. В некоторых вариантах осуществления молекула биспецифического антитела, которая связывается с CD20 и CD3, представляет собой XENP13676, раскрытый на фиг. 74 и под SEQ ID NO: 323, 324 и 325 в WO 2016086189.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором FCRL2 или FCRL5. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой молекулу антитела к FCRL2, например, молекулу биспецифического антитела, например, биспецифическое антитело, которое связывается с FCRL2 и CD3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FCRL2 или FCRL5 представляет собой молекулу антитела к FCRL5, например, молекулу биспецифического антитела, например, биспецифическое антитело, которое связывается с FCRL5 и CD3.

Иллюстративные молекулы антител к FCRL5 раскрыты в US20150098900, US20160368985, WO 2017096120 (например, антитела ET200-001, ET200-002, ET200-003, ET200-006, ET200-007, ET200-008, ET200-009, ET200-010, ET200-011, ET200-012, ET200-013, ET200-014, ET200-015, ET200-016, ET200-017, ET200-018, ET200-019, ET200-020, ET200-021, ET200-022, ET200-023, ET200-024, ET200-025, ET200-026, ET200-027, ET200-028, ET200-029, ET200-030, ET200-031, ET200-032, ET200-033, ET200-034, ET200-035, ET200-037, ET200-038, ET200-039, ET200-040, ET200-041, ET200-042, ET200-043, ET200-044, ET200-045, ET200-069, ET200-078, ET200-079, ET200-081, ET200-097, ET200-098, ET200-099, ET200-100, ET200-101, ET200-102, ET200-103, ET200-104, ET200-105, ET200-106, ET200-107, ET200-108, ET200-109, ET200-110, ET200-111, ET200-112, ET200-113, ET200-114, ET200-115, ET200-116, ET200-117, ET200-118, ET200-119, ET200-120, ET200-121, ET200-122, ET200-123, ET200-125, ET200-005 и ET200-124, раскрытые в WO

2017096120).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с комплексом IL15/IL-15Ra. В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra выбран из NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) или CYP0150 (Cytune).

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15 человека в комплексе с растворимой формой IL-15Ra человека. Комплекс может содержать IL-15, ковалентно или нековалентно связанный с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека нековалентно связан с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека в композиции содержит аминокислотную последовательность, описанную в WO 2014/066527, а растворимая форма IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность, описанную в WO 2014/066527. Молекулы, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2007/084342.

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra представляет собой ALT-803 - слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc (растворимый комплекс IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 раскрыт в WO 2008/143794.

В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra содержит IL-15, слитый с доменом Sushi IL-15Ra (CYP0150, Cytune). Домен Sushi IL-15Ra относится к домену, который начинается с первого остатка цистеина после сигнального пептида IL-15Ra и заканчивается четвертым остатком цистеина после сигнального пептида. Комплекс IL-15, слитого с доменом Sushi IL-15Ra, раскрыт в WO 2007/04606 и WO 2012/175222.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором PD-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из PDR001 (Novartis), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Merck & Co), пидилизумаба (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesaro), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой ниволумаб (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Ниволумаб (клон 5C4) и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 8008449 и WO 2006/121168. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи ниволумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой пембролизумаб (Merck & Co), также известный как ламбролизумаб, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®. Пембролизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пембролизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011. Пидилизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18, US 7695715, US 7332582 и US 8686119. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пидилизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810 (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи

PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317 или BGB-108 (Beigene). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BGB-A317 или BGB-108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INCSHR1210 (Incyte), также известный как INCSHR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCSHR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой TSR-042 (Tesaro), также известный как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1, что и одно из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует сигнальный путь PD-1, например, как описано в US 8907053. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, который содержит внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константным участком (например, Fc-участком последовательности иммуноглобулина)). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342).

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из FAZ053 (Novartis), атезолизумаба (Genentech/Roche), авелумаба (Merck Serono и Pfizer), дурвалумаба (MedImmune/AstraZeneca) или BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Genentech/Roche), также известный как MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. Атезолизумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8217149. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи атезолизумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой авелумаб (Merck Serono и Pfizer), также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи авелумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MedImmune/AstraZeneca), также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько из последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи дурвалумаба.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-936559.

Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668,

WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором LAG-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesaro).

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986016.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9244059. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP731. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи GSK2831781.

Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839.

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый белок LAG-3, например, IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором TIM-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой MBG453 (Novartis) или TSR-022 (Tesaro).

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-022. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой клон антитела F38-2E2. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи F38-2E2.

Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087.

В одном варианте осуществления антитело к TIM-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в TIM-3, что и одно из антител к TIM-3, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором трансформирующего фактора роста бета (TGF-β). В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-β представляет собой фрезолимумаб (регистрационный номер CAS: 948564-73-6). Фрезолимумаб также известен как GC1008. Фрезолимумаб представляет собой человеческое моноклональное

антитело, которое связывается с изоформами 1, 2 и 3 TGF-бета и ингибирует их. Фрезолимумаб раскрыт, например, в WO 2006/086469, US 8383780 и US 8591901.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-β представляет собой XOMA 089. XOMA 089 также известен как XPA.42.089. XOMA 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2 и раскрыто в PCT-публикации № WO 2012/167143.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с молекулой антитела к CD73. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой полную молекулу антитела или ее антигенсвязывающий фрагмент. В определенных вариантах осуществления молекула антитела к CD73 связывается с белком CD73 и снижает активность CD73, например, CD73 человека, например, подавляет ее или оказывает на нее антагонистическое действие.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2016/075099. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой MEDI 9447, например, раскрытый в WO 2016/075099. Альтернативные названия MEDI 9447 включают клон 10.3 или 73combo3. MEDI 9447 представляет собой антитело IgG1, которое подавляет активность CD73, например, оказывает на нее антагонистическое действие. MEDI 9447 и другие молекулы антител к CD73 также раскрыты в WO 2016/075176 и US2016/0129108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из MEDI 9477.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2016/081748. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой 11F11, например, раскрытый в WO 2016/081748. 11F11 представляет собой антитело IgG2, которое подавляет активность CD73, например, оказывает на нее антагонистическое действие. Антитела, полученные из 11F11, например, CD73.4 и CD73.10; клоны 11F11, например, 11F11-1 и 11F11-2; и другие молекулы антител к CD73 раскрыты в WO 2016/081748 и US 9605080.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из 11F11-1 или 11F11-2.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое, например, в US 9605080.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой CD73.4, например, раскрытый в US 9605080. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из CD73.4.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой CD73.10, например, раскрытый в US 9605080. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из CD73.10.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2009/0203538. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой 067-213, например, раскрытый в WO 2009/0203538.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из 067-213.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US 9090697. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой TY/23, например, раскрытый в US 9090697. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из TY/23.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2016/055609. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2016/055609.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2016/146818. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2016/146818.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2004/079013. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2004/079013.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2012/125850. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2012/125850.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73,

раскрытое в WO 2015/004400. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2015/004400.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в WO 2007/146968. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в WO 2007146968.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US2007/0042392. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в US2007/0042392.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в US2009/0138977. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в US2009/0138977.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в Flocke et al., Eur J Cell Biol. 1992 Jun; 58(1):62-70. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого в Flocke et al., Eur J Cell Biol. 1992 Jun; 58(1):62-70.

В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой антитело к CD73, раскрытое в Stagg et al., PNAS. 2010 Jan 107(4): 1547-1552. В некоторых вариантах осуществления молекула антитела к CD73 представляет собой TY/23 или TY11.8, раскрытый в Stagg et al. В одном варианте осуществления молекула антитела к CD73 содержит вариабельный домен тяжелой цепи, вариабельный домен легкой цепи или их оба из антитела к CD73, раскрытого у Stagg и соавт.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором интерлейкина-17 (IL-17).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой секукинумаб (регистрационный номер CAS: 875356-43-7 (тяжелая цепь) и 875356-44-8 (легкая цепь)). Секукинумаб также известен как AIN457 и COSENTYX®. Секукинумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело IgG1/κ человека, которое специфично связывается с IL-17A. Оно экспрессируется в рекомбинантной линии клеток яичника китайского хомячка (CHO). Секукинумаб описан, например, в WO 2006/013107, US 7807155, US 8119131, US 8617552 и EP 1776142.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой CJM112. CJM112 также известен как XAB4. CJM112 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (например, изотипа IgG1/κ), которое нацеливается на IL-17A. CJM112 раскрыт, например, в WO 2014/122613.

CJM112 может связываться с IL-17A человека, макака-крабоеда, мыши и крысы и нейтрализовать биологическую активность этих цитокинов in vitro и in vivo. IL-17A, представитель семейства IL-17, является главным провоспалительным цитокином, который, как было показано, играет важные роли при множестве иммуноопосредованных состояний, таких как псориаз и формы рака (Witowski et al. (2004) Cell Mol. Life Sci. p. 567-79; Miossec and Kolls (2012) Nat. Rev. Drug Discov. p. 763-76).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой иксекизумаб (регистрационный номер CAS: 1143503-69-8). Иксекизумаб также известен как LY2439821. Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое нацеливается на IL-17A. Иксекизумаб описан, например, в WO 2007/070750, US 7838638 и US 8110191.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-17 представляет собой бродалумаб (регистрационный номер CAS: 1174395-19-7). Бродалумаб также известен как AMG 827 или AM-14. Бродалумаб связывается с рецептором A интерлейкина-17 (IL-17RA) и предотвращает активацию рецептора, опосредованную IL-17. Бродалумаб раскрыт, например, в WO 2008/054603, US 7767206, US 7786284, US 7833527, US 7939070, US 8435518, US 8545842, US 8790648 и US 9073999.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором интерлейкина-1-бета (IL-1β).

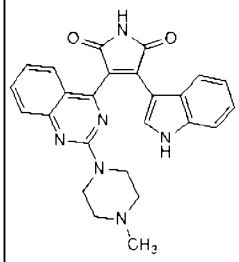
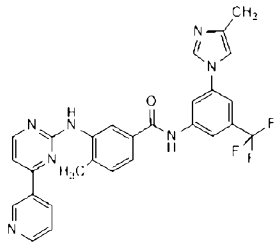
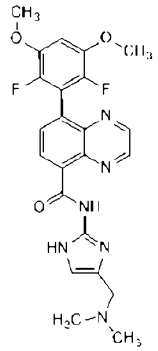
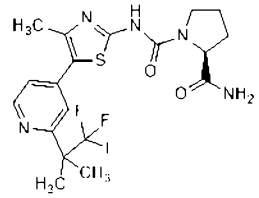
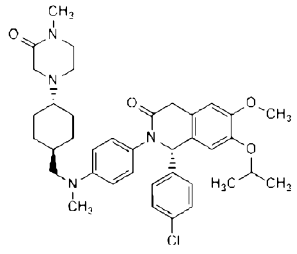
В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1β представляет собой канакинумаб. Канакинумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1/κ человека, которое нейтрализует биологическую активность IL-1β человека. Канакинумаб раскрыт, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769.

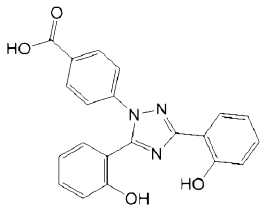
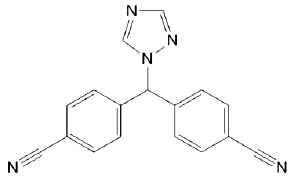
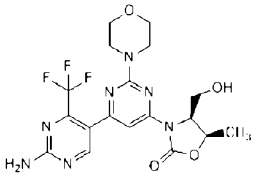
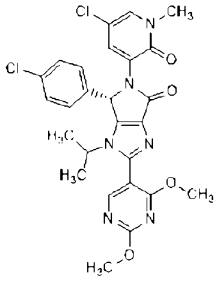
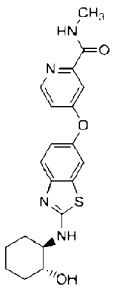
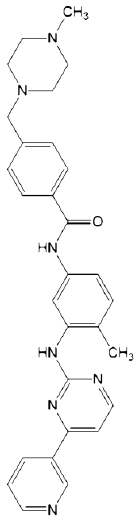
В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с ингибитором CD32B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD32B представляет собой молекулу антитела к CD32B. Иллюстративные молекулы антитела к CD32B раскрыты в US 8187593, US 8778339, US 8802089, US 20060073142, US 20170198040 и US 20130251706.

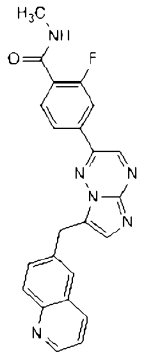
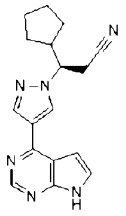
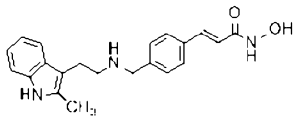
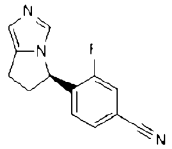
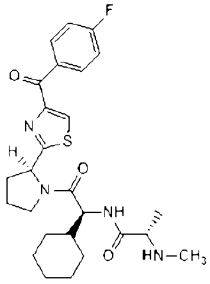
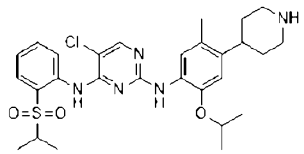
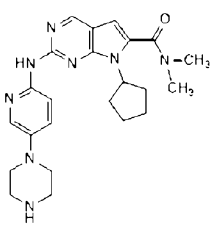
В определенных вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с

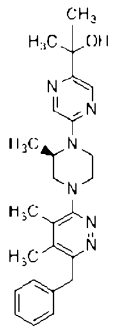
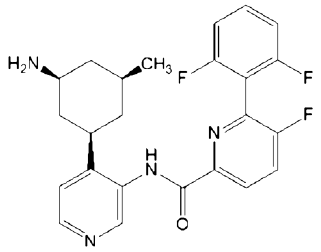
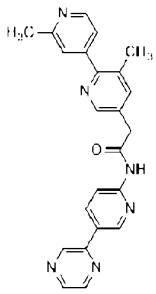
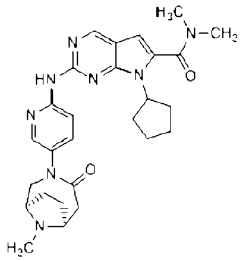
одним из соединений, перечисленных в табл. 18.

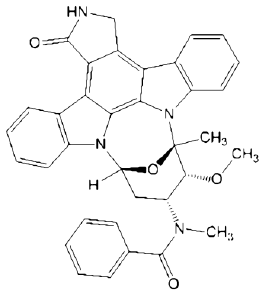
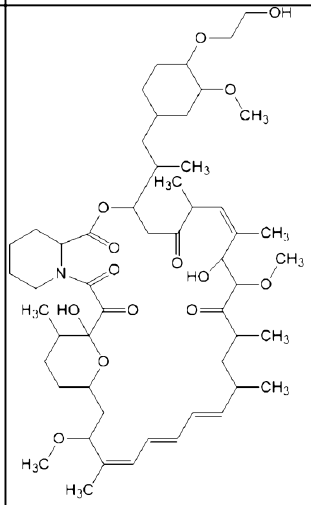
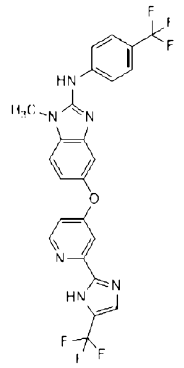
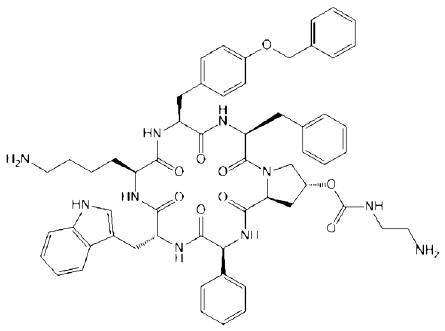
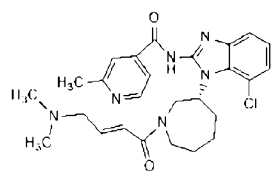
Таблица 18

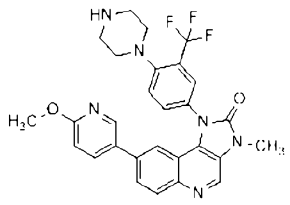
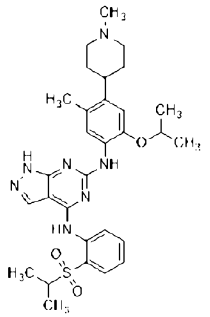
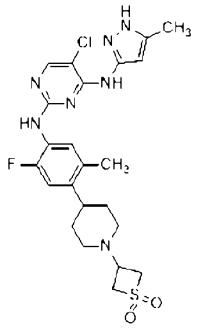
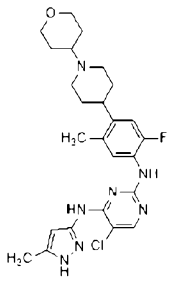
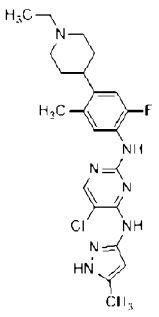
Обозначение соединения	Непатентованное наименование Торговое наименование	Структура соединения	Патенты/публикации заявок на патент
A1	Сотрастаурин		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	Нилотиниба-HCl моногидрат TASIGNA®	 $HCl \bullet H_2O$	WO 2004/005281 US 7169791
A3			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A4			WO 2010/029082
A5			WO 2011/076786

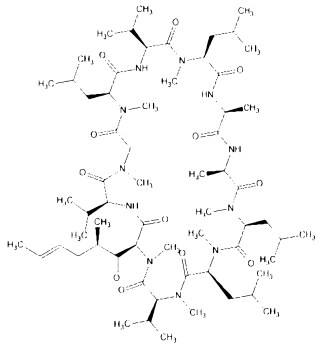
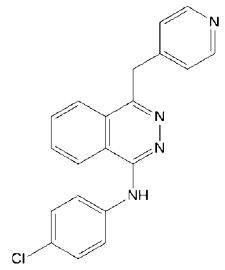
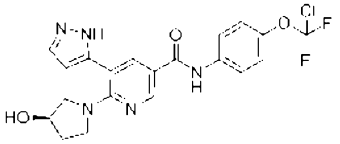
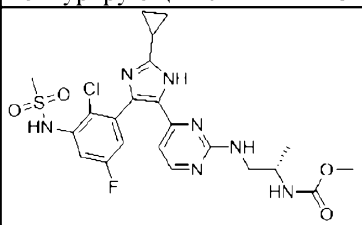
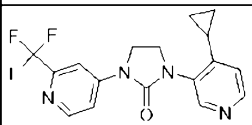
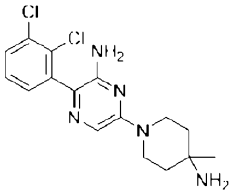
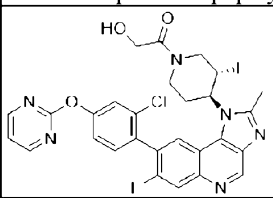
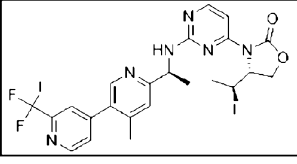
A6	Деферазирокс EXJADE®		WO 1997/049395
A7	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A8			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A9			WO 2013/111105
A10	BLZ945		WO 2007/121484
A11	Иматиниба мезилат GLEEVEC®	 Мезилат	WO 1999/003854

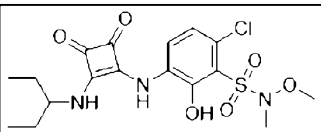
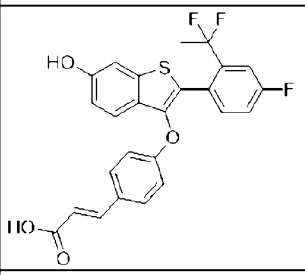
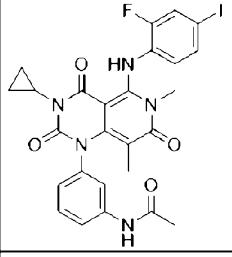
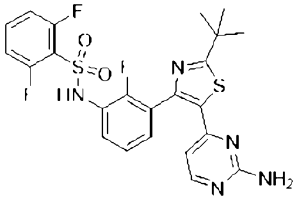
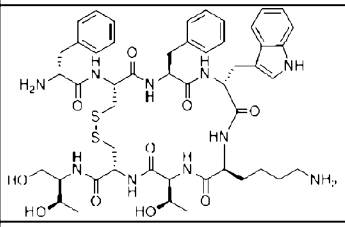
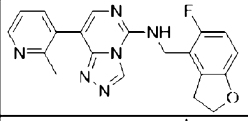
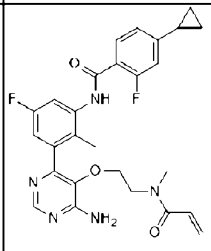
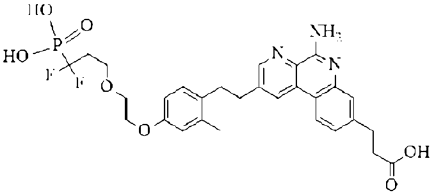
A12	Капматиниб	 Дигидрохлоридная соль	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A13	Руксолитиниба фосфат JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632
A14	Панобиностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A15	Осилодростат		WO 2007/024945
A16			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8546336
A17	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479
A18	Рибоциклиб KISQALI®		US 8415355 US 8685980

A19			WO 2010/007120
A20		Человеческое моноклональное антитело к PRLR	US 7867493
A21			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO 2008/106692
A22	WNT974		WO 2010/101849
A23			WO 2011/101409
A24		Человеческое моноклональное антитело к HER3, например, LJM716	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A25		Конъюгат антитела и лекарственного средства (ADC)	WO 2014/160160, например, Ab: 12425 (см. таблицу 1, абзац [00191]) Линкер: SMCC (см. абзац [00117]) Полезная нагрузка: DM1 (см. абзац [00111] См. также пункт 29 формулы изобретения
A26		Моноклональное антитело к M-CSF или Fab для него, например, MCS110	WO 2004/045532

A27	Мидостаурин		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A28	Эверолимус AFINITOR®		WO 2014/085318
A29			WO 2007/030377 US 7482367
A30	Пасиреотида диаспартат SIGNIFOR®		US 7473761
A31			WO 2013/184757

A32			WO 2006/122806
A33			WO 2008/073687 US 8372858
A34			WO 2010/002655 US 8519129
A35			WO 2010/002655 US 8519129
A36			WO 2010/002655

A37	Валсподар AMDRAY™		EP 296122
A38	Ваталаниба сукцинат	 сукцинат	WO 98/35958
A39		Ингибитор IDH, например, IDH305	WO 2014/141104
A40	Асциминиб	Ингибитор BCR-ABL 	WO 2013/171639 WO 2013/171640 WO 2013/171641 WO 2013/171642
A41		Ингибитор cRAF	WO 2014/151616
A42		Конкурирующий с ATP ингибитор ERK1/2	WO 2015/066188
A43			WO 2011/023773
A44			WO 2012/149413
A45	SHP099		WO 2015/107493
A46		Ингибитор SHP2 формулы I	WO 2015/107495
A47			WO 2015/022662
A48			WO 2014/141104

A49		 или его холиновая соль	WO 2010/015613 WO 2013030803 US 7989497
A50		Антагонист рецептора A2A формулы (I)	WO 2017/025918 WO 2011/121418 US 8796284
A51			WO 2014/130310
A52	Траметиниб		WO 2005/121142 US 7378423
A53	Дабрафениб		WO 2009/137391 US 7994185
A54	Октреотид		US 4395403 EP 0029579
A55			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A56			US 9512084 WO/2015/079417
A57			WO 2011/049677

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации с одним или несколькими из NIZ985, агониста GITR, такого как GWN323, PTK787, MBG453, mAb12425, CLR457, BGT226, BYL719, AMN107, ABL001, IDH305/LQS305, LJM716, MCS110, WNT974/LGK974, BLZ945, NIR178, QBM076, MBG453, CGS-20267, LHS534, LKG960, LDM099/SHP099, TNO155, LCL161,

MAP855/LQN716, RAD001, LEJ511, LDK378, LOU064, LSZ102, LEQ506, RAF265/CHIR265, канакинумаба, гевокизумаба, анакинры, рилонацепта, CGS-20267, PSC833, GGP-57148B, CGM097, HDM201, LBH589, PKC412, LHC165, MAK683, INC280, INC424, LJE704, LAG525 и NIS793.

В некоторых вариантах осуществления CD19-связывающую молекулу вводят в комбинации со стандартным лечением.

Стандартное лечение множественной миеломы и ассоциированных заболеваний включает химиотерапию, трансплантацию стволовых клеток (аутологичную или аллогенную), лучевую терапию и другие виды лекарственной терапии. Лекарственные средства, часто используемые для лечения миеломы, включают алкилирующие средства (например, бендамустин, циклофосфамид и мелфалан), ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), кортикостероиды (например, дексаметазон и преднизон) и иммуномодуляторы (например, талидомид и леналидомид или Revlimid®) или их любую комбинацию. Лекарственные средства из группы бисфосфонатов также часто вводят в комбинации со стандартными средствами лечения ММ для предупреждения потери костной ткани. Пациенты старше 65-70 лет являются маловероятными кандидатами на трансплантацию стволовых клеток. В некоторых случаях возможными вариантами лечения для пациентов младше 60 лет с субоптимальным ответом на первую трансплантацию являются двойные трансплантации аутологичных стволовых клеток. Композиции и способы по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с любым из назначаемых в настоящее время средств лечения множественной миеломы.

Лимфому Ходжкина обычно лечат с помощью лучевой терапии, химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее распространенным средством терапии неходжкинской лимфомы является режим R-CHOP, который состоит из четырех различных химиотерапевтических препаратов (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон) и ритуксимаба (Rituxan®). Другие средства терапии, обычно применяемые для лечения NHL, включают другие химиотерапевтические средства, лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток (аутологичную или аллогенную трансплантацию костного мозга) или биологическую терапию, такую как иммунотерапия. Другие примеры биологических терапевтических средств включают без ограничения ритуксимаб (Rituxan®), тозитумомаб (Bexxar®), эпратузумаб (LymphoCide®) и алемтузумаб (MabCampath®). Композиции и способы по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с любым из назначаемых в настоящее время средств лечения лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

Стандартное лечение WM заключается в химиотерапии, в частности ритуксимабом (Rituxan®). Другие химиотерапевтические лекарственные средства, такие как хлорамбуцил (Leukeran®), циклофосфамид (Neosar®), флударабин (Fludara®), кладрибин (Leustatin®), винкристин и/или талидомид, можно применять в комбинации. Кортикостероиды, такие как преднизон, также можно вводить в комбинации с химиотерапией. Плазмаферез или замещение плазмы обычно применяют в ходе всего лечения пациента для облегчения некоторых симптомов посредством удаления парапротеина из крови. В некоторых случаях трансплантация стволовых клеток является вариантом лечения для некоторых пациентов.

CD19-связывающие молекулы по настоящему изобретению можно вводить в комбинации со средством, которое снижает или ослабляет побочный эффект, ассоциированный с введением таких связывающих молекул, включая MBM, которые связываются как с CD19, так и с CD3. Побочные эффекты, ассоциированные с введением MBM, которые связываются как с CD19, так и с CD3, могут включать без ограничения синдром высвобождения цитокинов ("CRS") и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), также называемый синдромом активации макрофагов (MAS). Симптомы CRS могут включать высокую температуру, тошноту, преходящую гипотензию, гипоксию и т.п. CRS может включать клинические системные признаки и симптомы, такие как лихорадка, усталость, анорексия, виды миалгии, виды артралгии, тошнота, рвота и головная боль. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны кожи, такие как сыпь. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны дыхательной системы, такие как тахипноэ и гипоксемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как тахикардия, "расширенное" пульсовое давление, гипотензия, повышенный сердечный выброс (ранний) и потенциально сниженный сердечный выброс (поздний). CRS может включать признаки и симптомы клинического свертывания крови, такие как повышенное содержание d-димера, гипофибриногенемия с кровотечением и без такового. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны почек, такие как азотемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны печени, такие как трансаминит и гипербилирубинемия. CRS может включать клинические признаки и симптомы со стороны нервной системы, такие как головная боль, изменения психического состояния, спутанность, делирий, затруднения с подбором слов или явная афазия, галлюцинации, тремор, дисметрия, нарушение походки и судороги.

Соответственно, способы, описанные в данном документе, могут включать введение MBM, которая связывается как с CD19, так и с CD3, субъекту и дополнительное введение одного или нескольких средств для контроля повышенных уровней растворимого фактора, появляющихся в результате лечения

с помощью MBM. В одном варианте осуществления растворимый фактор, уровень которого повышен у субъекта, представляет собой одно или несколько из IFN-γ, TNFα, IL-2 и IL-6. В одном варианте осуществления фактор, уровень которого повышен у субъекта, представляет собой одно или несколько из IL-1, GM-CSF, IL-10, IL-8, IL-5 и фракталкина. Следовательно, средство, вводимое для лечения этого побочного эффекта, может представлять собой средство, которое нейтрализует один или несколько из этих растворимых факторов. В одном варианте осуществления средство, которое нейтрализует одну или несколько из этих растворимых форм, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Примеры таких средств включают без ограничения стероид (например, кортикостероид), ингибитор TNFα, ингибитор IL-1R и ингибитор IL-6. Примером ингибитора TNFα является молекула антитела к TNFα, такая как инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб. Другим примером ингибитора TNFα является слитый белок, такой как этанерцепт. Низкомолекулярный ингибитор TNFα включает без ограничения производные ксантина (например, пентоксифиллин) и бупропион. Примером ингибитора IL-6 является молекула антитела к IL-6, такая как тоцилизумаб (Toc), сарилумаб, элсилимомаб, CNTO 328, ALD518/BMS-945429, CNTO 136, CPSI-2364, CDP6038, VX30, ARGX-109, FE301 и FM101. В одном варианте осуществления молекула антитела к IL-6 представляет собой тоцилизумаб. Примером ингибитора IL-1R является анакинра.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кортикостероид, такой как, например, среди прочего, метилпреднизолон, гидрокортизон. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят кортикостероид, например, метилпреднизолон, гидрокортизон, в комбинации с бенадрилом и тайленолом перед введением CD19-связывающей молекулы, например, MBM, которая связывается с CD19 и с CD3.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят сосудосуживающее средство, такое как, например, норэпинефрин, дофамин, фенилэфрин, эпинефрин, вазопрессин или любую их комбинацию.

В одном варианте осуществления субъекту могут вводить жаропонижающее средство. В одном варианте осуществления субъекту могут вводить аналгезирующее средство.

Примеры

Приведенные ниже примеры относятся к идентификации новых средств, связывающих CD19 - NEG218 и NEG258, которые связываются с CD19 человека и перекрестно реагируют с CD19 макака-крабоеда (Cyno), их включению в состав биспецифических (BSP) и триспецифических (TSP) связывающих молекул, которые взаимодействуют с CD3 и, в случае с TSP, с CD2, а также к обширному исследованию характеристик противоопухолевой и иммуностимулирующей активности BSP и TSP.

В функциональных анализах TSP, в частности CD3hi TSP1, демонстрируют повышенное уничтожение опухолевых клеток, а также активацию и пролиферацию Т-клеток по сравнению с соответствующими BSP. Хотя как CD3hi TSP1, так и CD3med TSP1 демонстрируют эффективные противоопухолевые ответы на сформировавшиеся опухоли у мышей, несущих опухоли, активация Т-клеток посредством CD3hi TSP1 является особенно эффективной для обогащения популяции Т-клеток более молодым и более функциональным фенотипом. Кроме того, CD3hi TSP1 является особенно эффективной для активации CD28-отрицательных CD8 Т-клеток - истощенных/терминально дифференцированных цитотоксических Т-клеток. Кроме того, Т-клетки, обработанные с помощью CD3hi TSP1, лучше сохраняют способность уничтожать клетки-мишени при повторных стимуляциях.

В целом эти свидетельства, представленные в данном документе, указывают на то, что применение костимуляции CD2, в частности посредством фрагмента CD58, приводит к тому, что CD19-связывающая молекула может привлекать Т-клетки таким образом, при котором достигается оптимальная активация Т-клеток и предотвращается истощение, что потенциально приводит к более эффективному и стойкому противоопухолевому ответу.

TSP, в частности CD3hi TSP1, оптимизированы в отношении комбинации факторов, начиная от нового CD19-связывающего домена, который перекрестно реагирует с CD19 макака-крабоеда, включения CD2-связывающего фрагмента, природы и аффинности фрагментов, связывающих Т-клетки (CD58 по сравнению с антителом к CD2, относительно "высокая" или "средняя" аффинность CD3-связывающего фрагмента) и до конфигурации связывающих фрагментов в молекулах (например, CD19 на N-конце), все из которых в отдельности обеспечивают преимущественные свойства, которые, как ожидается, приведут к получению превосходных терапевтических средств, связывающих CD19.

Примеры 1A и 2-15, приведенные ниже, соответствуют примерам 1-15 соответственно в предварительных заявках на патент США № 62/850901 и 62/854695 ("приоритетных заявках"). Фиг. 4-13, обсуждаемые в примерах 2-11 ниже, соответствуют фиг. 4-13 в приоритетных заявках. Данные, показанные на фиг. 4-13, получали с использованием биспецифических и триспецифических конструкций, описанных в примере 1 в приоритетных заявках и описанных в примере 1A ниже. Первоначальную номенклатуру, показанную на фиг. 4-13 в приоритетных заявках, заменили упрощенной номенклатурой в настоящем изобретении. Соответствие первоначальной и упрощенной номенклатуры показано в табл. B.

Таблица B			
Фигура в приоритетных заявках	Фигура в настоящем изобретении	Первоначальная номенклатура	Упрощенная номенклатура
4	4A-4B	αCD19(NEG218)-αCD3(16 нМ)	CD3hi BSP2-2-плечевая
		αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)	CD3hi BSP1-2-плечевая
		αgH-αCD3(16 нМ)	контроль
5	5A-5B	αgH-αCD3(16 нМ)	контроль
		αCD19(NEG218)-αCD3(16 нМ)	CD3hi BSP2-2-плечевая
		αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)	CD3hi BSP1-2-плечевая
6B	6C-6F	αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αLyzm	CD3hi TSP1L
		αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αCD58lgV	CD3hi TSP1
		αCD19(NEG258)-αCD3(30 нМ)-αCD58lgV	CD3med TSP1
		αCD19(NEG258)-αCD3(48 нМ)-αCD58lgV	CD3lo TSP1
		αCD19(NEG218)-αCD3(16 нМ)	CD3hi BSP2-2-плечевая
		αCD19(NEG218)-αCD3(16 нМ)-αCD58lgV	CD3hi TSP2
7	7A	αCD19(NEG218)-αCD3-CD58(IgV)	CD3hi TSP2
	7B	αCD19(NEG258)-αCD3-αCD58(IgV)	CD3hi TSP1
8A	8A	αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αLyzm	CD3hi TSP1L
		αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αCD58lgV	CD3hi TSP1
8B	8C-8E	αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αLyzm	CD3hi TSP1L
	8F-8H	αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-αCD58lgV	CD3hi TSP1
9A-9B	9A-9P	αCD19(NEG218)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP2
		αCD19(NEG258)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP1
10A-10B	10A-10P	αCD19(NEG258)-αCD3(48 нМ)-CD58lgV	CD3lo TSP1
		αCD19(NEG258)-αCD3(30 нМ)-CD58lgV	CD3med TSP1
		αCD19(NEG258)-αCD3(16 нМ)-CD58lgV	CD3hi TSP1
11A-11B	11A-11L	αCD19(NEG258)-αCD3-αLyzm	CD3hi TSP1L
		αCD19(NEG258)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP1
12	12A-12C	αCD19(NEG258)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP1
		αCD19(NEG218)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP2
13	13A-13C	αCD19(NEG218)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP2
		αCD19(NEG258)-αCD3-CD58lgV	CD3hi TSP1

Пример 1. Получение биспецифических и триспецифических связывающих молекул на основе IgG1 к CD3 и к CD19 в формате "выступы во впадины".

Пример 1A. Исходные конструкции BBM и TBM.

BBM, содержащие ABM для CD3 и ABM для CD19 (схематически показанные на фиг. 3A), и TBM, содержащие ABM для CD3, ABM для CD19 и ABM для CD2 (схематично показанные на фиг. 3B), получали в формате "выступ во впадину" (KIH). Каждая BBM и TBM в этом примере содержит первое полуантитело (схематично показанное как левая половина каждой конструкции, показанной на фиг. 3A-3B) и второе полуантитело (схематично показанное как правая половина каждой конструкции, показанной на фиг. 3A-3B).

Материалы и способы.

Плазмиды, кодирующие BBM и TBM.

Плазмиды для всех конструкций синтезировали и подвергали оптимизации кодонов для экспрессии в клетках млекопитающих.

Для каждой биспецифической конструкции синтезировали три плазмиды. Первую плазмиду, кодирующую тяжелую цепь антитела к CD19, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к C-концу) (i) VH-домен антитела к CD19 и (ii) константный домен hIgG1, содержащий мутации T366S, L368A и Y407V для получения "впадины" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг. Вторую плазмиду, кодирующую легкую цепь, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к C-концу) (i) VL-домен антитела

к CD19 и (ii) последовательность константного участка каппа-цепи человека. Белки, кодируемые первой и второй плазмидами, образуют первое полуантитело. Третью плазмиду, кодирующую второе полуантитело, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) (i) одноцепочечный вариабельный фрагмент антитела к CD3 (содержащий VH- и VL-домены антитела к CD3), обозначенный как CD3hi (как определено в следующем абзаце), (ii) линкер и (iii) константный домен hIgG1, содержащий мутацию T366W для получения "выступа" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг.

Для каждой триспецифической конструкции синтезировали три плазмиды. Первую плазмиду, кодирующую тяжелую цепь к CD19, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) (i) VH-домен антитела к CD19, слитый с константным CH1-доменом hIgG1, (ii) линкер, (iii) scFv для CD3 с VH- и VL-доменами антитела к CD3, характеризующийся высокой, средней или низкой аффинностью к CD3 (в относительном выражении) и называемый в данном документе CD3hi, CD3med или CD3lo (из антител к CD3, характеризующихся аффинностью к CD3, составляющей 16 нМ, 30 нМ или 48 нм соответственно, как измерено с помощью Biacore), (iv) второй линкер и (v) Fc-домен hIgG1, содержащий мутации T366S, L368A и Y407V для получения "впадины" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг. Следует понимать, что упомянутые значения аффинности согласно Biacore и относительное выражение названий конструкций используются только для целей идентификации и не предполагаются как представляющие абсолютные значения аффинности. Вторую плазмиду, кодирующую легкую цепь, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) (i) VL-домен антитела к CD19 и (ii) последовательность константного участка каппа-цепи человека. Белки, кодируемые первой и второй плазмидами, образуют первое полуантитело. Третью плазмиду, кодирующую второе полуантитело, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) (i) домен IgV из CD58 (CD58-6) и (ii) константный домен hIgG1, содержащий мутацию T366W для получения "выступа" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг.

Получали контрольные конструкции, соответствующие триспецифическим конструкциям CD3hi TSP1 (которая первоначально называлась CD19_NEG258_CD3_16 нМ-CD58 или триспецифической CD19_NEG258_CD3_16 нМ-CD58 и содержит CD19-связывающее плечо на основе NEG258) и CD3hi TSP2 (которая первоначально называлась CD19_NEG218_CD3_16 нМ-CD58 или триспецифической CD19_NEG218_CD3_16 нМ-CD58 и содержит CD19-связывающее плечо на основе NEG218), в которых ABM для CD2 был заменен на VHH для лизоцима куриных яиц (такие контрольные конструкции первоначально назывались триспецифической CD19_NEG258_CD3_16 нМ-лизоцим и триспецифической CD19_NEG218_CD3_16 нМ-лизоцим соответственно и имеют упрощенные названия CD3hi TSP1L и CD3hi TSP2L соответственно).

Аминокислотные последовательности для компонентов конструкций показаны в табл. 19A-1 (без последовательностей Fc) и в табл. 19A-2 (с последовательностями Fc).

ТАБЛИЦА 19A-1

Аминокислотные последовательности

Упрощенное название конструкции	**Первоначальное название конструкции**	**Описание цепи**	**Аминокислотная последовательность**	**SEQ ID NO:**
CD3hi TSP1	**Триспецифическая CD19_NEG258_CD3_16 нМ**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADT RYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAV	758

			YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGS	
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYAN FPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQ KDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSL TIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVL ESGGGGS	760
CD3med TSP1	**Триспецифическая CD19_NEG258_CD3_30 нМ-CD58**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADT RYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGS	761
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYAN FPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA	759

			DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	760
CD3lo TSP1	**Триспецифическая CD19_NEG258_CD3_48 нМ-CD58**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	762
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGS	760
CD3hi TSP2	**Триспецифическая CD19_NEG218_CD3_16 нМ-CD58**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS	763

			GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLL GDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGS	
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYSS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	764
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQ KDKVAELENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSL TIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVL ESGGGGS	760
CD3hi TSP1L	**Триспецифическая CD19_NEG258_CD3_16 нМ-лизоцим**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADT RYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNW VRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGGGGS	758
		Легкая цепь	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT	759

		первого полуантитела	AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYAN FPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIG PYCMGWFRQAPGKEREGVAAINMGGGITY YADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMNSLEPE DTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYG YDSWGQGTQVTVSSGGGGS	765
CD3hi TSP2L	**Триспецифическая CD19_NEG218_CD3_16 нМ-лизоцим**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTN YWMNWVRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIR LNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQWSSLKAS DTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWV RQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQ QKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLL GDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLW VFGGGTKLTVLGGGGS	763
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYSS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	764
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIG PYCMGWFRQAPGKEREGVAAINMGGGITY YADSVKGRFTISQDNAKNTVYLLMNSLEPE DTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYG YDSWGQGTQVTVSSGGGGS	765
CD3hi BSP1-2-	**Биспецифи-**	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	766

плечевая	**ческая CD19_NEG258_CD3_16 нМ**	первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	TYWIQWVRQAPGQRLEWMGAVYPGDADT RYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSC	
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYAN FPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
		Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN TYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTT SNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWT PARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	767
CD3hi BSP2-2-плечевая	**Биспецифическая CD19_NEG218_CD3_16 нМ**	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTN YWMNWVRQMPGKGLEWMGMIHPSDSEIR LNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYMQWSSLKAS DTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC	768
		Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGT AVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPAR FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYSS YPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	764
		Второе полуантитело (последова-	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFN TYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNY ATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSL	767

		тельность Fc не показана)	KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTT SNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWT PARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCA LWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	

В табл. 19A-2 ниже показаны полноразмерные аминокислотные последовательности конструкций, показанных в табл. 19A-1 (с использованием упрощенных названий конструкций), включая последовательности Fc.

ТАБЛИЦА 19A-2

Аминокислотные последовательности

Название конструкции	**Описание цепи**	**Аминокислотная последовательность**	**SEQ ID NO:**
CD3hi TSP1	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQA PGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1077
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая после-	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD TMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK	1078

	довательность Fc)	PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	
CD3med TSP1	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQA PGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTED TAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTG AVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGS LLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLT VLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTI SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1079
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD TMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1078
CD3lo TSP1	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая после-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQA PGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN	1080

	довательность Fc)	SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTAYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD TMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1078
CD3hi TSP2	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQM PGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYM QWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP	1081

		EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	764
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENS EFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITD TMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1078
CD3hi TSP1L	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQA PGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1077
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE	759

		QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQA PGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYL LMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDS WGQGTQVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1082
CD3hi TSP2L	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQM PGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYM QWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGA VTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSL LGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1081
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	764
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	DVQLQASGGGSVQAGGSLRLSCAASGYTIGPYCMGWFRQA PGKEREGVAAINMGGGITYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYL LMNSLEPEDTAIYYCAADSTIYASYYECGHGLSTGGYGYDS WGQGTQVTVSSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN	1082

		KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	
CD3hi BSP1-2-плечевая	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQA PGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAY MELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYALDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1083
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNK RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPG K	1084
CD3hi BSP2-2-плечевая	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTNYWMNWVRQM PGKGLEWMGMIHPSDSEIRLNQKFQGQVTLSVDKSIGTAYM QWSSLKASDTAMYYCSRWYYLSSPMDYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS	1085

		NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPG QAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYFCQQYSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	764
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTL YLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTL VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPG GTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNK RAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSN LWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPG K	1084

Экспрессия и очистка.

Обеспечивали транзиентную экспрессию BBM и TBM путем котрансфекции соответствующими цепями клеток HEK293. Вкратце, трансфекцию клеток плазмидами, кодирующими тяжелые и легкие цепи, проводили с использованием PEI в качестве реагента для трансфекции при конечном соотношении ДНК:PEI, составляющим 1:3. Для трансфекции культур, содержащих 2,0 миллиона клеток/мл сывороточной среды, использовали 1 мг плазмиды на литр культуры. После 5 дней экспрессии BBM и TBM собирали путем осветления среды посредством центрифугирования и фильтрации. Очистку выполняли с помощью аффинного связывания антител к CH1 в периодическом режиме (аффинная матрица для CH1 IgG CaptureSelect, Thermo-Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США) или связывания с белком A (сефароза rProteinA, для быстрого потока, GE Healthcare, Уппсала, Швеция) в периодическом режиме с использованием 1 мл смолы/100 мл надосадочной жидкости. Белку позволяли связываться на протяжении минимум 2 часов при осторожном перемешивании, и надосадочную жидкость загружали в колонку для гравитационной фильтрации. Смолу промывали с помощью 20-50 CV PBS. BBM и TBM элюировали с помощью 20 CV 50 мМ цитрата, 90 мМ NaCl при pH 3,2, 50 мМ сахарозы. Элюированные фракции BBM и TBM доводили до pH 5,5 с помощью 1 М цитрата натрия, 50 мМ сахарозы. Выполняли препаративную эксклюзионную хроматографию с использованием колонки Hi Load 16/60 с Superdex 200 препаративной чистоты (GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция) в качестве стадии заключительной доочистки, если присутствовали агрегаты. Чтобы подтвердить, что отличительные характеристики экспрессируемых белков BBM и TBM соответствуют прогнозируемым массам для первичных аминокислотных последовательностей, белки анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Измерения аффинности к CD3.

Аффинность mAb CD3hi, CD3med и CD3lo к CD3 определяли при 25°C с использованием системы Biacore T200. Вкратце, IgG1 к hFc иммобилизовали на чипе CM5. После захвата CD3-Fc (1 мкг/мл в буфере HBS-EP+, скорость потока 50 мкл/мин, время введения пробы 30 секунд) кинетические данные получали путем последующих введений различных антител в серии разведений 1:2 в буфере HBS-EP+.

Данные оценивали с использованием оценочного программного обеспечения Biacore T200 версии

1.0. Из необработанных данных вычитали две эталонные величины, т.е. ответ в измерительной проточной кювете корректировали с учетом ответа в эталонной проточной кювете, и на второй стадии вычитали ответ во введенной холостой пробе. Наконец, сенсограммы аппроксимировали с применением модели связывания 1:1 для расчета кинетических констант скорости и равновесных констант диссоциации. R_{max} устанавливали в соответствии с местными рекомендациями. Данные обрабатывали отдельно для каждого прогона.

Пример 1B. Дополнительные конструкции BBM и TBM.

Получали одноплечевую BBM, содержащую ABM для CD3 и ABM для CD19 (CD3hi BSP1, схематически показана на фиг. 3C), и TBM, соответствующую CD3hi TSP1, но с плечом, связывающим лизоцим, вместо CD19-связывающего плеча (CD3hi TSP1C). Аминокислотные последовательности конструкций CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C показаны в табл. 19B.

ТАБЛИЦА 19B

Аминокислотные последовательности

Название конструкции	**Описание цепи**	**Аминокислотная последовательность**	**SEQ ID NO:**
CD3hi BSP1	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQWVRQAPGQRLEWMG AVYPGDADTRYTQKFQGRVTLTADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRD AGLEYYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRS STGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAA LTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAA PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	1077
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1102

CD3hi TSP1C	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLG RIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARL DHRYHEDTVYPGMDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYY ADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPWTPARFSG SLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1100
	Легкая цепь первого полуантитела	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQKPGQAPVLVIYDDS DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCASWDPSSGVVFGGGTK LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS	1101
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRAFSSFKN RVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1078

Кроме того, каждую из конструкций CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C получали во втором варианте, содержащем последовательность второго полуантитела, отличающуюся от последовательности второго полуантитела в конструкции, представленной в табл. 19A-2 (в случае с CD3med TSP1 и CD3hi TSP1) или табл. 19B (в случае с CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C), одной аминокислотой в последовательности Fc. В частности, последовательности второго полуантитела в таблице 19A-2 и табл. 19B содержат остаток аргинина, тогда как вторые варианты содержат остаток гистидина. Остаток аргинина включали в конструкции для облегчения очистки посредством связывания с белком A. Варианты конструкций, представленные в табл. 19A-2 и табл. 19B, упоминаются в данном документе как "R-варианты", а варианты конструкций, представленные в табл. 19C ниже, упоминаются в данном документе как "H-варианты". Считается, что функциональная активность R-варианта конструкции значительно не отличается от функциональной активности ее H-варианта. Нуклеотидные последовательности, кодирующие H-варианты CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C, показаны в табл. 19D.

Таблица 19C
Аминокислотные последовательности (H-варианты)

Название конструкции	Описание цепи	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD3hi TSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая после-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA	1077

	довательность Fc)	LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1086
CD3med TSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDT AVYYCVRHGNFGNSYVSWFAHWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVT LTCGSSTGAVTSSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNK RAPWTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQP REPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1079
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDP	1086

	Fc)	EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
CD3hi BSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIQW VRQAPGQRLEWMGAVYPGDADTRYTQKFQGRVTLT ADRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCGRDAGLEYYAL DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNN YATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSPGGTVTLT CRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRA PWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEAEYFCALW YSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPR EPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1077
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLTIS SLQSEDFAVYFCQQYANFPLYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	759
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALA APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	1099
CD3hi TSP1C (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWS WIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNDYAVSVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARLDHRYHEDT VYPGMDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIR SKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSL KTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPSLTVSP GGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLI GGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISK AKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1100
	Легкая цепь первого полуантитела	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLPAYTVTWYQQ KPGQAPVLVIYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISG TQAEDEADYYCASWDPSSGVVFGGGTKLTVLGQPKA	1101

		APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAE LENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEY EMESPNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1086

ТАБЛИЦА 19D

Нуклеотидные последовательности (H-варианты)

Название конструкции	**Описание цепи**	**Аминокислотная последовательность**	**SEQ ID NO:**
CD3hi TSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCC TGTGGGCAGGAGCACTGGCCCAAGTGC AACTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTGA AGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGT CCTGCAAGGCGTCGGGATACACGTTCA CCACTTACTGGATTCAGTGGGTCAGAC AGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGG ATGGGAGCCGTGTACCCCGGAGATGCA GACACTCGCTACACCCAGAAGTTCCAG GGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGA AGCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTT TCATCCCTCCGGAGCGAGGATACTGCC GTATACTATTGCGGAAGGGATGCCGGC CTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGG GGACAGGGGACCCTCGTGACTGTGTCC AGCGCGAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG TTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCA CCTCGGGAGGGACTGCTGCGCTCGGTT GCCTTGTGAAGGACTACTTCCCCGAGC CCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGG CTCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCC CGCCGTGCTGCAGTCCTCGGGACTCTA CAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGTCCC GTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTA CATTTGCAACGTGAACCACAAACCCTC CAACACAAAAGTGGACAAAAGGGTGG AACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGAT CAGGCGGAGGAGGATCGGAAGTCCAG	1089

		CTCGTCGAATCAGGGGGAGGGCTTGTG CAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCT TGCGCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACA CTTATGCGATGAATTGGGTCCGCCAAG CCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCG GACGGATCAGATCCAAGTACAACAACT ACGCGACATACTACGCCGACTCCGTGA AGGATCGCTTCACCATCAGCCGGGATG ACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAA TGAACAGCCTTAAGACCGAGGACACTG CGGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCA ACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTT CGCCTACTGGGGACAGGGCACCCTTGT CACTGTGTCAAGCGGAGGCGGTGGTTC GGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCG TCGTGACTCAGGAACCATCCCTGACTG TGTCCCCCGGTGGAACCGTGACCCTCA CCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGA CCACCTCCAACTACGCTAATTGGGTGC AGCAGAAGCCAGGACAAGCCCCACGG GGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAG GGCTCCTTGGACCCCAGCCCGCTTCTCG GGCTCCCTGTTGGGCGACAAGGCCGCT CTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAG GATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTG TGGTACTCCAACCTCTGGGTGTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTGGGA GGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACAC GTGTCCGCCTTGCCCAGCACCCGAGCT ACTGGGAGGACCGAGCGTGTTCCTGTT TCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGAT GATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACTTG CGTGGTGGTGGCAGTGTCCCACGAGGA CCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAA AGACCAAGCCTCGCGAGGAGCAGTACG CCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCC TGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCAAATAAGGCTTTGGCCGCCCCTATT	

		GAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGG CCAACCCAGGGAACCTCAAGTGTGCAC CCTCCCACCTTCGCGAGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGC CGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAGTGGGAATCTAACGGACA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCC GCCGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTT CTTCCTCGTGTCGAAACTGACCGTGGA CAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAATGT GTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGC CCTCCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	Легкая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCC CTCCTTCTCCTGTGGCTGACCGGGACCA GATGCGAAATCGTCATGACTCAGAGCC CGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAG AACGGGCCACTCTGAGCTGTCGGGCGT CACAGGACGTGGGAACTGCCGTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCGGGACAGGCTC CTAGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCAC TCGCCACACCGGAATCCCAGCCCGCTT CTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAGTT CACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCC GAGGATTTCGCCGTGTACTTCTGCCAA CAATACGCCAACTTCCCCCTGTACACA TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATT AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGG GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC	1090
	Второе полуантитело	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGC	1091

	(включая последовательность сигнального пептида)	TCTGGGCCGGAGCTTTGGCATCACAGC AAATCTACGGCGTGGTGTACGGCAACG TGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCC GCTGAAGGAAGTGCTCTGGAAGAAGCA GAAGGACAAGGTCGCGGAACTGGAAA ACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTT CAAAAACCGGGTGTACCTGGACACCGT GTCCGGGAGCCTTACTATCTACAACCT GACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGA GATGGAGAGCCCAAACATTACCGACAC CATGAAGTTCTTCCTCTACGTGCTGGAA TCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAGACT CACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCC GAACTCCTGGGGGGACCTTCCGTGTTT CTCTTCCCCCCTAAACCGAAGGACACC TTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG ACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCAC GAGGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGG TACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAAC GCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCA GTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCA AAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCC CAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGCCA AGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCT ACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAA TGACCAAGAACCAGGTGTCACTGTGGT GTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCG ATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACG GCCAACCAGAGAACAACTATAAGACCA CACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT GGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATG AAGCCCTGCACAATCATTACACTCAGA AGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA	
CD3med TSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пепти-	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCC TGTGGGCAGGAGCACTGGCCCAAGTGC AACTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTGA AGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGT	1092

	да)	CCTGCAAGGCGTCGGGATACACGTTCA CCACTTACTGGATTCAGTGGGTCAGAC AGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGG ATGGGAGCCGTGTACCCCGGAGATGCA GACACTCGCTACACCCAGAAGTTCCAG GGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGA AGCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTT TCATCCCTCCGGAGCGAGGATACTGCC GTATACTATTGCGGAAGGGATGCCGGC CTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGG GGACAGGGGACCCTCGTGACTGTGTCC AGCGCGAGCACCAAGGGCCCGAGCGT GTTCCCATTGGCCCCGTCGTCAAAGTCC ACCTCTGGCGGAACTGCGGCTCTGGGA TGTCTCGTGAAGGACTACTTTCCGGAA CCCGTGACTGTGTCCTGGAACAGCGGC GCCCTCACTTCCGGCGTGCATACCTTCC CTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA CAGCCTCAGCAGCGTCGTGACTGTGCC CTCCTCGTCCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTCAACCACAAGCCCTCG AACACCAAAGTGGATAAGCGGGTGGA ACCCAAGAGCTGTGGAGGGGGTGGCTC AGGAGGAGGGGGATCCGAAGTGCAGC TCGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGC AGCCTGGGGGATCCCTCAAGCTTAGCT GCGCCGCATCAGGCTTCACCTTCAACA CCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAAG CATCCGGAAAGGGCCTGGAATGGGTCG GGAGAATCAGATCCAAGTACAACAACT ACGCCACGTACTACGCGGACTCCGTCA AGGACCGGTTCACTATTAGCCGGGATG ACTCCAAGAATACCGCGTACCTTCAGA TGAACTCGCTCAAAACCGAGGACACTG CCGTGTATTACTGCGTGCGGCACGGAA ACTTCGGGAACAGTTACGTGTCCTGGT TCGCCCATTGGGGTCAAGGCACCCTGG TCACCGTGTCCTCGGGTGGTGGTGGCT CCGGTGGAGGAGGATCGGGGGGTGGA GGATCTGGGGGAGGCGGATCACAGGC GGTCGTGACTCAGGAGCCCTCCCTGAC	

		CGTGTCGCCTGGTGGCACCGTGACTCT GACTTGCGGAAGCTCAACAGGCGCCGT GACCTCCTCGAACTACGCCAACTGGGT GCAACAGAAGCCGGGACAAGCCCCTA GGGGACTGATCGGGGGGACCAACAAG CGCGCTCCGTGGACTCCCGCGAGGTTC TCCGGAAGCCTCCTGGGAGGGAAGGCA GCCCTGACCCTGTCCGGAGCTCAGCCA GAAGATGAGGCCGAGTACTATTGCGCC CTGTGGTACTCGAATCTGTGGGTGTTTG GAGGCGGCACCAAGCTGACCGTCCTGG GTGGTGGCGGAAGCGACAAGACTCACA CGTGTCCGCCTTGCCCAGCACCCGAGC TACTGGGAGGACCGAGCGTGTTCCTGT TTCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGA TGATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACTTG CGTGGTGGTGGCAGTGTCCCACGAGGA CCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAA AGACCAAGCCTCGCGAGGAGCAGTACG CCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCC TGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCAAATAAGGCTTTGGCCGCCCCTATT GAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGG CCAACCCAGGGAACCTCAAGTGTGCAC CCTCCCACCTTCGCGAGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGC CGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAGTGGGAATCTAACGGACA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCC GCCGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTT CTTCCTCGTGTCGAAACTGACCGTGGA CAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAATGT GTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGC CCTCCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	Легкая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пепти-	GAAATCGTCATGACTCAGAGCCCGGCA ACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAGAACGG GCCACTCTGAGCTGTCGGGCGTCACAG GACGTGGGAACTGCCGTGGCCTGGTAT	1093

	да)	CAGCAGAAGCCGGGACAGGCTCCTAGG TTGCTCATCTACTGGGCGTCCACTCGCC ACACCGGAATCCCAGCCCGCTTCTCCG GCTCGGGTTCTGGCACCGAGTTCACCC TGACCATTTCCTCCCTCCAATCCGAGGA TTTCGCCGTGTACTTCTGCCAACAATAC GCCAACTTCCCCCTGTACACATTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTA CGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCT GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG TCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC	
	Второе полуантитело (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGC TCTGGGCCGGAGCTTTGGCATCACAGC AAATCTACGGCGTGGTGTACGGCAACG TGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCC GCTGAAGGAAGTGCTCTGGAAGAAGCA GAAGGACAAGGTCGCGGAACTGGAAA ACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTT CAAAAACCGGGTGTACCTGGACACCGT GTCCGGGAGCCTTACTATCTACAACCT GACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGA GATGGAGAGCCCAAACATTACCGACAC CATGAAGTTCTTCCTCTACGTGCTGGAA TCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAGACT CACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCC GAACTCCTGGGGGGACCTTCCGTGTTT CTCTTCCCCCCTAAACCGAAGGACACC TTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG ACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCAC GAGGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGG TACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAAC GCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCA	1091

		GTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCA AAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCC CAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGCCA AGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCT ACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAA TGACCAAGAACCAGGTGTCACTGTGGT GTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCG ATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACG GCCAACCAGAGAACAACTATAAGACCA CACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT GGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATG AAGCCCTGCACAATCATTACACTCAGA AGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA	
CD3hi BSP1 (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCACTGCTGCTTCTACTGCCACTCC TGTGGGCAGGAGCACTGGCCCAAGTGC AACTGGTGCAGTCCGGTGCCGAAGTGA AGAAGCCCGGTGCCTCTGTGAAGGTGT CCTGCAAGGCGTCGGGATACACGTTCA CCACTTACTGGATTCAGTGGGTCAGAC AGGCCCCGGGACAGAGACTGGAGTGG ATGGGAGCCGTGTACCCCGGAGATGCA GACACTCGCTACACCCAGAAGTTCCAG GGCCGCGTGACTTTGACCGCCGACAGA AGCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTT TCATCCCTCCGGAGCGAGGATACTGCC GTATACTATTGCGGAAGGGATGCCGGC CTGGAATACTATGCCCTCGACTACTGG GGACAGGGGACCCTCGTGACTGTGTCC AGCGCGAGCACCAAGGGCCCCAGCGTG TTCCCGCTGGCCCCATCATCCAAGTCCA CCTCGGGAGGGACTGCTGCGCTCGGTT GCCTTGTGAAGGACTACTTCCCCGAGC CCGTGACTGTGTCGTGGAACAGCGGGG CTCTGACCAGCGGGGTTCACACCTTTCC CGCCGTGCTGCAGTCCTCGGGACTCTA CAGCCTGTCCTCCGTGGTCACGGTCCC GTCGTCGTCGCTGGGGACCCAGACCTA	1089

		CATTTGCAACGTGAACCACAAACCCTC CAACACAAAAGTGGACAAAAGGGTGG AACCTAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGAT CAGGCGGAGGAGGATCGGAAGTCCAG CTCGTCGAATCAGGGGGAGGGCTTGTG CAACCAGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCT TGCGCAGCGTCCGGTTTCACTTTCAACA CTTATGCGATGAATTGGGTCCGCCAAG CCAGTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCG GACGGATCAGATCCAAGTACAACAACT ACGCGACATACTACGCCGACTCCGTGA AGGATCGCTTCACCATCAGCCGGGATG ACTCCAAGAGCACCTTGTACCTCCAAA TGAACAGCCTTAAGACCGAGGACACTG CGGTGTACTACTGCGTGAGACACGGCA ACTTCGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTT CGCCTACTGGGGACAGGGCACCCTTGT CACTGTGTCAAGCGGAGGCGGTGGTTC GGGTGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAG GTTCGGGCGGTGGTGGATCACAGGCCG TCGTGACTCAGGAACCATCCCTGACTG TGTCCCCCGGTGGAACCGTGACCCTCA CCTGTCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGA CCACCTCCAACTACGCTAATTGGGTGC AGCAGAAGCCAGGACAAGCCCCACGG GGACTGATTGGGGGCACCAACAAGAG GGCTCCTTGGACCCCAGCCCGCTTCTCG GGCTCCCTGTTGGGCGACAAGGCCGCT CTGACCCTGTCCGGTGCACAGCCGGAG GATGAAGCCGAATACTTCTGCGCGCTG TGGTACTCCAACCTCTGGGTGTTCGGC GGAGGGACCAAGCTGACTGTGTTGGGA GGAGGGGGGAGTGACAAGACTCACAC GTGTCCGCCTTGCCCAGCACCCGAGCT ACTGGGAGGACCGAGCGTGTTCCTGTT TCCCCCGAAGCCGAAGGATACCCTGAT GATCTCCCGCACTCCTGAAGTGACTTG CGTGGTGGTGGCAGTGTCCCACGAGGA CCCGGAAGTCAAGTTTAATTGGTACGT GGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCAA AGACCAAGCCTCGCGAGGAGCAGTACG	

		CCAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTCC TGACGGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCAAATAAGGCTTTGGCCGCCCCTATT GAGAAAACCATCTCAAAGGCCAAGGG CCAACCCAGGGAACCTCAAGTGTGCAC CCTCCCACCTTCGCGAGAAGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGCGC CGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAGTGGGAATCTAACGGACA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACTCC GCCGGTGCTGGACAGCGACGGCTCCTT CTTCCTCGTGTCGAAACTGACCGTGGA CAAGTCACGGTGGCAGCAGGGCAATGT GTTCAGCTGCTCAGTCATGCATGAGGC CCTCCACAACCACTACACTCAGAAGTC CCTGTCGCTTTCCCCCGGAAAA	
	Легкая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGTCGGTCCTGACCCAAGTGCTGGCC CTCCTTCTCCTGTGGCTGACCGGGACCA GATGCGAAATCGTCATGACTCAGAGCC CGGCAACCCTGTCCGTGAGCCCTGGAG AACGGGCCACTCTGAGCTGTCGGGCGT CACAGGACGTGGGAACTGCCGTGGCCT GGTATCAGCAGAAGCCGGGACAGGCTC CTAGGTTGCTCATCTACTGGGCGTCCAC TCGCCACACCGGAATCCCAGCCCGCTT CTCCGGCTCGGGTTCTGGCACCGAGTT CACCCTGACCATTTCCTCCCTCCAATCC GAGGATTTCGCCGTGTACTTCTGCCAA CAATACGCCAACTTCCCCCTGTACACA TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATT AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTG TTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGG GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCA AGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG	1090

		TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC	
	Второе полуантитело (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGC TCTGGGCCGGAGCTTTGGCAGATAAGA CTCACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACC CGAACTCCTGGGGGGACCTTCCGTGTT TCTCTTCCCCCCTAAACCGAAGGACAC CTTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG ACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCAC GAGGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGG TACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAAC GCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCA GTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCA AAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCC CAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGCCA AGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCT ACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAA TGACCAAGAACCAGGTGTCACTGTGGT GTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCG ATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACG GCCAACCAGAGAACAACTATAAGACCA CACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT GGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATG AAGCCCTGCACAATCATTACACTCAGA AGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA	1103
CD3hi TSP1C (H-вариант)	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGTTGCCCCTGC TGTGGGCTGGAGCCTTGGCCCAAGTGC AGCTTCAGCAGTCGGGACCCGGACTCG TGAAGCCGTCGCAGACGCTGTCCCTGA CCTGTGCCATTAGCGGCGACTCCGTGA GCAGCAACAGCGCAGCCTGGTCCTGGA TTCGGCAGTCACCTGGTCGGGGGCTTG AATGGCTGGGACGGATCTACTACCGCT CGAAATGGTATAACGACTACGCCGTGT CTGTGAAGTCCAGGATCACCATCAACC CGGACACCTCCAAGAATCAGTTCTCCC	1104

		TCCAACTGAACTCAGTGACCCCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCGCGAGAC TGGATCACCGCTACCATGAAGATACCG TGTACCCGGGGATGGACGTCTGGGGCC AGGGTACTCTCGTCACTGTGTCCTCCGC GTCCACTAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC GCTGGCCCCATCATCCAAGTCCACCTC GGGAGGGACTGCTGCGCTCGGTTGCCT TGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGT GACTGTGTCGTGGAACAGCGGGGCTCT GACCAGCGGGGTTCACACCTTTCCCGC CGTGCTGCAGTCCTCGGGACTCTACAG CCTGTCCTCCGTGGTCACGGTCCCGTCG TCGTCGCTGGGGACCCAGACCTACATT TGCAACGTGAACCACAAACCCTCCAAC ACAAAAGTGGACAAAAGGGTGGAACC TAAGTCCTGTGGAGGGGGTGGATCAGG CGGAGGAGGATCGGAAGTCCAGCTCGT CGAATCAGGGGGAGGGCTTGTGCAACC AGGAGGCTCCCTCAAGCTGTCTTGCGC AGCGTCCGGTTTCACTTTCAACACTTAT GCGATGAATTGGGTCCGCCAAGCCAGT GGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCGGACG GATCAGATCCAAGTACAACAACTACGC GACATACTACGCCGACTCCGTGAAGGA TCGCTTCACCATCAGCCGGGATGACTC CAAGAGCACCTTGTACCTCCAAATGAA CAGCCTTAAGACCGAGGACACTGCGGT GTACTACTGCGTGAGACACGGCAACTT CGGAAACTCCTACGTGTCCTGGTTCGC CTACTGGGGACAGGGCACCCTTGTCAC TGTGTCAAGCGGAGGCGGTGGTTCGGG TGGCGGAGGTTCCGGAGGAGGAGGTTC GGGCGGTGGTGGATCACAGGCCGTCGT GACTCAGGAACCATCCCTGACTGTGTC CCCCGGTGGAACCGTGACCCTCACCTG TCGCTCCTCAACCGGAGCCGTGACCAC CTCCAACTACGCTAATTGGGTGCAGCA GAAGCCAGGACAAGCCCCACGGGGAC TGATTGGGGGCACCAACAAGAGGGCTC CTTGGACCCCAGCCCGCTTCTCGGGCTC	

		CCTGTTGGGCGACAAGGCCGCTCTGAC CCTGTCCGGTGCACAGCCGGAGGATGA AGCCGAATACTTCTGCGCGCTGTGGTA CTCCAACCTCTGGGTGTTCGGCGGAGG GACCAAGCTGACTGTGTTGGGAGGAGG GGGGAGTGACAAGACTCACACGTGTCC GCCTTGCCCAGCACCCGAGCTACTGGG AGGACCGAGCGTGTTCCTGTTTCCCCC GAAGCCGAAGGATACCCTGATGATCTC CCGCACTCCTGAAGTGACTTGCGTGGT GGTGGCAGTGTCCCACGAGGACCCGGA AGTCAAGTTTAATTGGTACGTGGATGG CGTGGAGGTGCACAACGCAAAGACCA AGCCTCGCGAGGAGCAGTACGCCAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTCCTGACGG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGGA AGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCAAATA AGGCTTTGGCCGCCCCTATTGAGAAAA CCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAACCCA GGGAACCTCAAGTGTGCACCCTCCCAC CTTCGCGAGAAGAGATGACCAAGAACC AGGTGTCCCTGTCCTGCGCCGTGAAGG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA GTGGGAATCTAACGGACAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACTCCGCCGGTGC TGGACAGCGACGGCTCCTTCTTCCTCGT GTCGAAACTGACCGTGGACAAGTCACG GTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTG CTCAGTCATGCATGAGGCCCTCCACAA CCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCGCTT TCCCCCGGAAAA	
	Легкая цепь первого полуантитела (включая последовательность сигнального пептида)	ATGTCCGTGCTGACCCAAGTCTTGGCG CTGCTGCTGCTGTGGCTCACTGGCACCC GCTGTGACATTGAACTGACCCAGCCGC CTTCAGTGTCCGTGGCACCCGGACAGA CCGCGAGGATTAGCTGCTCCGGGGACA ACCTCCCGGCCTACACTGTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGACAAGCCCCTG TGCTTGTCATCTACGACGACTCGGATC GGCCAAGCGGCATCCCCGAGAGATTCT CCGGCTCGAACAGCGGGAACACCGCCA	1105

		CGCTCACTATCTCGGGAACCCAGGCCG AAGATGAGGCTGACTACTACTGCGCCT CATGGGATCCGTCCTCCGGAGTGGTGT TCGGTGGCGGAACTAAGCTGACCGTGC TGGGTCAGCCTAAGGCGGCGCCCTCAG TGACCCTGTTCCCTCCGTCGTCTGAAGA ACTCCAGGCCAACAAGGCCACCCTCGT GTGCCTGATTTCGGACTTCTACCCGGG AGCCGTCACTGTGGCCTGGAAGGCCGA CAGCAGCCCAGTGAAGGCCGGCGTGGA AACTACCACCCCGTCCAAGCAGTCCAA CAATAAGTACGCAGCCAGCTCCTACCT GTCCCTGACCCCCGAACAATGGAAGTC ACACAGATCCTACTCCTGTCAAGTCAC CCACGAGGGCAGCACTGTCGAAAAGAC CGTGGCACCGACTGAGTGCTCG	
	Второе полуантитело (включая последовательность сигнального пептида)	ATGCCTCTGCTGCTCCTGCTGCCTCTGC TCTGGGCCGGAGCTTTGGCATCACAGC AAATCTACGGCGTGGTGTACGGCAACG TGACCTTCCATGTCCCCTCCAATGTGCC GCTGAAGGAAGTGCTCTGGAAGAAGCA GAAGGACAAGGTCGCGGAACTGGAAA ACTCCGAGTTTCGCGCCTTCTCCTCCTT CAAAAACCGGGTGTACCTGGACACCGT GTCCGGGAGCCTTACTATCTACAACCT GACCTCCTCGGACGAGGATGAGTATGA GATGGAGAGCCCAAACATTACCGACAC CATGAAGTTCTTCCTCTACGTGCTGGAA TCGGGTGGAGGCGGAAGCGATAAGACT CACACGTGTCCACCTTGTCCCGCACCC GAACTCCTGGGGGGACCTTCCGTGTTT CTCTTCCCCCCTAAACCGAAGGACACC TTGATGATCTCCCGCACTCCTGAAGTG ACCTGTGTGGTGGTGGCCGTGTCCCAC GAGGACCCAGAAGTCAAGTTTAATTGG TACGTGGACGGAGTCGAGGTGCACAAC GCGAAAACCAAACCGCGGGAGGAGCA GTACGCCTCCACCTACCGGGTGGTGTC CGTCCTCACTGTGCTGCACCAGGACTG GCTCAACGGAAAGGAGTACAAGTGCA AAGTGTCCAACAAAGCCTTGGCGGCCC	1091

		CAATCGAAAAGACGATCTCCAAGGCCA AGGGACAGCCGCGCGAACCTCAAGTCT ACACCCTGCCTCCTTGCCGCGAGGAAA TGACCAAGAACCAGGTGTCACTGTGGT GTCTGGTCAAGGGATTCTACCCTTCCG ATATCGCAGTGGAGTGGGAAAGCAACG GCCAACCAGAGAACAACTATAAGACCA CACCCCCGGTGCTCGATTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACCGT GGACAAGTCACGGTGGCAGCAGGGGA ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCATG AAGCCCTGCACAATCATTACACTCAGA AGTCCCTGTCGCTGAGCCCCGGAAAA	

Пример 2. Способность BBM вызывать перенаправленную Т-клеточную цитотоксическую активность (RTCC) в отношении CD19+ клеток-мишеней.

Материалы и способы.

Анализ RTCC с использованием BBM из примера 1A проводили для измерения способности BBM вызывать RTCC в отношении CD19+ клеток Nalm6-luc и Karpas422-luc. Nalm-6 представляет собой линию клеток лейкоза из предшественников B-клеток человека, и Karpas422 представляет собой линию клеток неходжкинской лимфомы из B-клеток человека. Вкратце, клетки Nalm6 и Karpas422, сконструированные так, что они экспрессируют репортерный ген люциферазы светлячка, культивировали в культуральной среде RPMI1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS). 10000 клеток-мишеней с BBM или антителом изотипического контроля gH (αgH-CD3hi) в серии разведений высевали в 384-луночный титрационный микропланшет с плоским дном. Первичные Т-клетки человека выделяли из криоконсервированных мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) и размножали с использованием Dynabeads, покрытых антителами к CD3 и к CD28 (ThermoFisher, № по каталогу 11131D), а затем подвергали криоконсервации. Размножившиеся Т-клетки размораживали и вносили аликвотами в планшет до достижения соотношения эффекторных клеток (т.е. Т-клеток) и клеток-мишеней (т.е. раковых клеток) (соотношения E:T), составляющего 3:1. Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. После совместного инкубирования во все лунки добавляли Bright Glo (Promega, № по каталогу E2620), а затем измеряли сигнал люминесценции на Envision (Perkin Elmer). Клетки-мишени с Bright Glo служили в качестве максимального сигнала. Процент RTCC в отношении клеток-мишеней рассчитывали с использованием следующей формулы: [100-(сигнал образца/максимальный сигнал)*100%].

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 4A-4B. BBM на основе как NEG258, так и NEG218 опосредовали RTCC-активность в отношении клеток Nalm6-luc и Karpas422-luc, тогда как изотипическое антитело gH (контроль) не было активным, как и ожидалось.

Пример 3. Способность BBM вызывать пролиферацию Т-клеток.

Материалы и способы.

BBM, описанные в примере 1A, содержащие вариабельные участки NEG258 и NEG218, оценивали в отношении их способности индуцировать пролиферацию Т-клеток при совместном культивировании с клетками-мишенями, экспрессирующими CD19. Вкратце, клетки-мишени Karpas422 и Nalm-6, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка, облучали в день проведения анализа и высевали при плотности 60000 клеток на лунку в 96-луночный планшет Costar (Corning, № по каталогу 3904) в среде для Т-клеток (TCM) [RPMI-1640 (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11875-085), 10% FBS (Seradigm, № по каталогу 1500-500), 1% L-глутамина (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 25830-081), 1% заменимых аминокислот (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11140-050), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15070063), 1% HEPES (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15630080), пируват натрия (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11360-070), 0,1% бета-меркаптоэтанола (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 21985-023)]. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), ранее выделенные от доноров лейкоцитарной массы (HemaCare) и подвергнутые криоконсервации, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток с помощью отрицательного отбора с использованием набора для выделения общей популяции Т-клеток человека [Miltenyi Biotec, № по каталогу 130-096-535], в соответствии с протоколом производителя. Выделенные Т-клетки

метили с помощью 5 мкМ CellTrace фиолетового (CTV) (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу C34557) в соответствии с протоколом производителя, и 60000 Т-клеток, меченных CTV, культивировали совместно с 60000 клеток-мишеней до достижения соотношения E:T, составляющего 1:1. К клеткам добавляли BBM на основе NEG258 и NEG218 и контрольные связывающие молекулы (αgH-CD3hi) в серии разведений в диапазоне от 16 пМ до 10000 пМ, и планшеты инкубировали в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C в течение 96 часов. После инкубирования клетки собирали, обрабатывали с помощью Human TruStain FcX (блокирующего Fc-рецепторы) [Biolegend, № по каталогу 422302] в соответствии с инструкциями производителя, а затем окрашивали с помощью фиксируемого красителя для определения жизнеспособности eFluor 780 (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 65-0865-14) путем инкубирования при 4°C в течение 30 мин. Затем клетки промывали дважды с помощью буфера для FACS и окрашивали с помощью mAb к CD3 человека, конъюгированного с PerCP-Cy5.5 (Biolegend, № по каталогу 317336), путем инкубирования при 4°C в течение 30 мин. Затем образцы прогоняли на BD LSR Fortessa и анализировали с помощью FlowJo для определения % пролиферирующих CD3+ Т-клеток, исходя из окрашивания CD3 и разбавления красителя CellTrace фиолетового.

Результаты.

BBM как на основе NEG258, так и на основе NEG218 индуцировали пролиферацию Т-клеток при совместном культивировании с двумя разными линиями клеток-мишеней, экспрессирующих CD19 (фиг. 5A-5B). Эффект пролиферации Т-клеток был дозозависимым, и BBM на основе NEG258 демонстрировала более сильную активность, чем BBM на основе NEG218. Контрольное антитело не индуцировало какую-либо пролиферацию Т-клеток, что указывает на то, что для пролиферации Т-клеток требуется взаимодействие, специфичное в отношении мишени CD19.

Пример 4. Способность TBM вызывать CD2-зависимую активацию Т-клеток.

Материалы и способы.

Линию клеток Jurkat (JNL, иммортализованная линия Т-клеток человека), которая стабильно экспрессирует репортерный ген люциферазы под управлением промотора NFAT, использовали для измерения активации Т-клеток. Уровень экспрессии CD2 в клетках JNL подтверждали с помощью проточной цитометрии (фиг. 6A). Чтобы получить клетки с нокаутом (KO) CD2 с помощью CRISPR (коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами), клетки JNL подвергали электропорации с использованием рибонуклеопротеинового комплекса Cas9 для CD2. Затем $CD2^-$ клетки сортировали для обогащения однородной популяции $CD2^-$ клеток (фиг. 6B). Затем проводили анализ по репортерному гену в JNL с $CD2^+$ и $CD2^-$ клетками JNL для измерения активации Т-клеток, зависимой от биспецифических или триспецифических конструкций. Вкратце, 10000 клеток Nalm6 или Karpas422 с BBM или TBM из примера 1A (т.е. R-вариантами) в серии разведений высевали в 384-луночный титрационный микропланшет с плоским дном. Затем в планшет добавляли клетки JNL до достижения соотношения эффекторы/мишени, составляющего 3:1. Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO_2 в течение ночи. После совместного инкубирования во все лунки добавляли Bright Glo (Promega, № по каталогу E2620), а затем измеряли сигнал люминесценции на Envision (Perkin Elmer).

Результаты.

Как BBM, так и TBM индуцировали дозозависимое увеличение люминесценции при инкубировании с клетками JNL CD2 WT, и уровень ответа был выше при применении TBM (фиг. 6C-6F). В случае, когда в качестве эффекторных клеток использовали клетки JNL CD2-KO, наблюдали уменьшенную активацию Т-клеток посредством TBM по сравнению с соответствующими BBM, что позволяет предположить, что преимущество TBM зависит от экспрессии CD2 на Т-клетках.

Пример 5. Связывание TBM на основе NEG258 и NEG218 с В-клетками макака-крабоеда.

Материалы и способы.

В PBMC макака-крабоеда (Cyno) (iQ Biosciences, № IQB-MnPB102) истощали популяцию CD3+ клеток посредством положительного отбора методом MACS (Miltenyi, № 130-092-012). Оставшуюся популяцию клеток ресуспендировали в буфере для FACS. 100000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет с V-образным дном и инкубировали на льду в течение одного часа с TBM из примера 1A (т.е. с R-вариантами) при 1 мкг/мл. После двух промывок с помощью буфера для FACS клетки инкубировали со вторичным антителом к Fc человека, меченным Alexa-647 (Jackson Immuno, № 109-605-098), и конъюгированным с FITC мышиным антителом к CD20 человека, перекрестно реагирующим с антигенами макака-крабоеда (BD Pharmingen, № 556632), в течение одного часа на льду. После двух промывок с помощью буфера для FACS клетки ресуспендировали в 100 мкл буфера, и данные собирали на CytoFLEX от Beckman Coulter. Клетки анализировали с помощью CytExpert v2.3 и гейтировали по CD20-положительной популяции.

Результаты.

Ввиду их близкого эволюционного родства с людьми макаки-крабоеды являются наиболее подходящей моделью доклинических исследований для анализа терапевтического эффекта и потенциальной токсичности терапевтических средств на основе антител, и поэтому для антител, находящихся в клинической разработке, является пригодным связывание с гомологом их человеческой мишени у макака-крабоеда. Как показано на фиг. 7A-7B, TBM как на основе NEG258, так и на основе NEG-218 связывают-

ся с В-клетками макака-крабоеда, что указывает на то, что CD19-связывающее плечо распознает CD19 макака-крабоеда.

Пример 6. Способность TBM индуцировать активацию Т-клеток при истощении популяции В-клеток макака-крабоеда в PBMC.

Материалы и способы.

Для измерения способности TBM на основе NEG258 из примера 1 лизировать CD20-положительные В-клетки в PBMC (мононуклеарных клетках периферической крови) проводили ex vivo анализ истощения популяции В-клеток макака-крабоеда. Вкратце, PBMC выделяли из цельной крови макака-крабоеда (Cyno) (BioIVT) с использованием центрифугирования в градиенте фиколла. Выделенные PBMC и TBM из примера 1А (т.е. R-варианты) в серии разведений высевали в 96-луночный титрационный микропланшет с плоским дном. Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°С с 5% CO_2 в течение ночи. После 24 часов инкубирования образцы собирали и одновременно окрашивали на CD3 и CD20 для идентификации В- и Т-клеток в популяции PBMC. Для обеспечения возможности проведения количественного анализа клеточной популяции до сбора данных методом проточной цитометрии добавляли 75600 гранул для подсчета. Для каждого образца собирали 20000 гранул, чтобы определить абсолютное количество В-клеток. Процент истощения популяции В-клеток определяли путем расчета соотношения между количеством В-клеток и количеством гранул. Для выявления активации Т-клеток клетки окрашивали с помощью антител к CD3, антител к CD69 и антител к CD25 (Biolegend и BD Biosciences).

Результаты.

Обе TBM на основе NEG258 истощали популяцию В-клеток макака-крабоеда (фиг. 8А) и индуцировали активацию CD3+ Т-клеток, что подтверждается повышением экспрессии CD69 и CD25 (фиг. 8С-8Н). Как и ожидалось, ни истощение популяции В-клеток, ни активация Т-клеток не происходили в отсутствие добавленной TBM. Эти результаты показывают как способность TBM на основе NEG258 индуцировать активацию Т-клеток макака-крабоеда, так и специфичность активации.

Пример 7. Перенаправленная Т-клеточная цитотоксичность, опосредованная TBM для CD19.

TBM на основе NEG258 и NEG218 из примера 1А (т.е. R-варианты) (содержащие ABM для CD3 с VH- и VL-доменами антитела к CD3, характеризующегося аффинностью к CD3, составляющей 16 нМ, как измерено с помощью Biacore) анализировали в отношении их потенциала индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в опухолевых клетках-мишенях.

Материалы и способы.

В одном исследовании TBM сравнивали в различных эффекторных клетках от различных доноров. Вкратце, клетки-мишени Nalm6 или Karpas422, экспрессирующие huCD19, конструировали так, чтобы они сверхэкспрессировали люциферазу светлячка. Клетки собирали и повторно суспендировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS. В 384-луночный планшет с плоским дном высевали 2500 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных Т-клеток человека выделяли посредством отрицательного отбора методом MACS (Miltenyi Biotec, № 130-096-535) от двух доноров из криоконсервированных PBMC (Cellular Technologies Limited, № CTL-UP1), затем добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 3:1 или 5:1. Совместно культивируемые клетки инкубировали со всеми конструкциями и контролями в серии разведений. Для нормализации использовали среднее максимальное значение люминесценции, относящееся к клеткам-мишеням, совместно культивируемым с эффекторными клетками, но без какой-либо тестируемой конструкции. После инкубирования в течение 24, 48, 72 или 96 часов при 37°С с 5% CO_2 в планшет добавляли субстрат люциферазы OneGlo (Promega, № E6120). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision после инкубирования в течение 10 мин. Процент специфического лизиса рассчитывали с помощью следующего уравнения: специфический лизис (%)=(1 - (люминесценция образца/средняя максимальная люминесценция)) * 100

Результаты.

Как показано на фиг. 9А-9Р, TBM демонстрируют цитотоксическую активность в отношении как клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 9А-9Н), так и клеток Karpas422 (фиг. 9I-P) в несколько моментов времени с несколькими соотношениями E:T и донорами эффекторных Т-клеток. TBM на основе NEG258, по-видимому, является более эффективной, чем TBM на основе NEG218.

Пример 8. Перенаправленная Т-клеточная цитотоксичность, опосредованная TBM с различными значениями аффинности к CD3.

TBM на основе NEG258 из примера 1А (т.е. R-варианты) с ABM для CD3 (содержащими VH- и VL-домены антител к CD3, характеризующихся аффинностью к CD3, составляющей 16 нМ, 30 нМ и 48 нМ, как измерено с помощью Biacore) анализировали в отношении их потенциала индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в опухолевых клетках-мишенях.

Материалы и способы.

В одном исследовании TBM сравнивали в различных эффекторных клетках от различных доноров. Вкратце, клетки-мишени Nalm6 и Karpas422, экспрессирующие huCD19, конструировали так, чтобы они сверхэкспрессировали люциферазу светлячка. Клетки собирали и повторно суспендировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS. В 384-луночный планшет с плоским дном высевали 2500 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных Т-клеток человека выделяли посредством

отрицательного отбора методом MACS (Miltenyi Biotec, № 130-096-535) от двух доноров из криоконсервированных PBMC (Cellular Technologies Limited, № CTL-UP1), затем добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 3:1 или 5:1. Совместно культивируемые клетки инкубировали с TBM или контролем в серии разведений. Для нормализации использовали среднее максимальное значение люминесценции, относящееся к клеткам-мишеням, совместно культивируемым с эффекторными клетками, но без какой-либо тестируемой конструкции. После инкубирования в течение 24, 48, 72 или 96 часов при 37°C с 5% CO_2 в планшет добавляли субстрат люциферазы OneGlo (Promega, № E6120). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision после инкубирования в течение 10 минут. Процент специфического лизиса рассчитывали с помощью следующего уравнения: специфический лизис (%)=(1 - (люминесценция образца/средняя максимальная люминесценция)) * 100

Результаты.

Как показано на фиг. 10A-10P, TBM демонстрируют цитотоксическую активность в отношении как клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 10A-10H), так и Karpas422 (фиг. 10I-10P) в несколько моментов времени с несколькими соотношениями E:T и донорами эффекторных T-клеток.

Пример 9. RTCC-активность TBM на основе NEG258 по сравнению с BBM и TBM, которые не связываются с CD2.

TBM на основе NEG258 из примера 1A (т.е. R-варианты), содержащие либо CD2-связывающее плечо, либо контрольное плечо, связывающее лизоцим, сравнивали по их потенциалу индукции апоптоза, опосредованного T-клетками, в клетках-мишенях Nalm6 или клетках-мишенях Karpas422. Исследование также включало блинатумомаб в качестве контроля. Блинатумомаб представляет собой биспецифический активатор, привлекающий T-клетки, или BiTE, который связывается как с CD19, так и с CD3, но лишен Fc-домена (см., например, патент США № 10191034).

Материалы и способы.

Очищенные TBM сравнивали в различных эффекторных клетках от различных доноров. Вкратце, клетки-мишени Nalm6 и Karpas422, экспрессирующие huCD19, конструировали так, чтобы они сверхэкспрессировали люциферазу светлячка. Клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS. В 384-луночный планшет с плоским дном высевали 5000 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных T-клеток человека выделяли посредством отрицательного отбора (StemCell Technologies, № 17951) от двух доноров из криоконсервированных PBMC, которые были отделены от лейкоцитарной массы (HemaCare, № PB001F-1) посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла. Затем очищенные T-клетки добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 3:1, 1:1, 1:3 или 1:5. Совместно культивируемые клетки инкубировали со всеми конструкциями и контролями в серии разведений. Для нормализации использовали среднее максимальное значение люминесценции, относящееся к клеткам-мишеням, совместно культивируемым с эффекторными клетками, но без какой-либо тестируемой конструкции. После инкубирования в течение 48, 72 или 96 часов при 37°C с 5% CO_2 в планшет добавляли субстрат люциферазы OneGlo (Promega, № E6120). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision после инкубирования в течение 10 минут. Процент специфического лизиса рассчитывали с помощью следующего уравнения: специфический лизис (%)=(1 - (люминесценция образца/средняя максимальная люминесценция)) * 100

Результаты.

Как показано на фиг. 11A-11L, оба типа TBM демонстрируют цитотоксическую активность в отношении как клеток-мишеней Nalm6 (фиг. 11A-11H), так и клеток-мишеней Karpas422 (фиг. 11I-11L). TBM, содержащая CD2-связывающее плечо, демонстрировала более высокую цитотоксическую активность по сравнению с контрольной TBM с плечом, связывающим лизоцим, и блинатумомабом, особенно при более низких соотношениях E:T.

Пример 10. Анализ высвобождения цитокинов.

TBM на основе NEG258 и NEG218 из примера 1A (т.е. R-варианты) анализировали в отношении их способности индуцировать секрецию цитокинов de novo, опосредованную T-клетками, в присутствии опухолевых клеток-мишеней.

Материалы и способы.

Вкратце, клетки-мишени Nalm6, экспрессирующие huCD19, собирали и ресуспендировали в среде RPMI с 10% FBS. В 96-луночный планшет с плоским дном высевали 20000 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных T-клеток человека выделяли посредством отрицательного отбора методом MACS из криоконсервированных PBMC, затем добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 5:1. Совместно культивируемые клетки инкубировали со всеми конструкциями и контролями в серии разведений. После инкубирования в течение 24 ч при 37°C с 5% CO_2 образцы надосадочной жидкости собирали посредством центрифугирования при 300 × g в течение 5 мин для последующего анализа.

Мультиплексный ELISA проводили в соответствии с инструкциями производителя с применением панели 1 для анализа провоспалительных цитокинов из набора V-PLEX (MesoScale Discovery, № K15049D).

Результаты.

Как показано на фиг. 12A-12C, TBM как на основе NEG258, так и на основе NEG218 индуцируют значительную секрецию цитокинов Т-клетками на всех измеренных уровнях дозы. Эти фигуры указывают на то, что они могут быть эффективными при более низких дозах.

Пример 11. Связывание TBM на основе NEG258 и NEG218 с CD19 человека и макака-крабоеда.

Материалы и способы.

Мышиную линию клеток 300.19 конструировали так, чтобы она сверхэкспрессировала либо CD19 человека, либо CD19 макака-крабоеда. Клетки культивировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS и 2-меркаптоэтанолом. Клетки собирали и ресуспендировали в буфере для FACS (PBS, содержащий 1% FBS). В 96-луночный планшет с V-образным дном высевали 50000 клеток на лунку. Каждую линию клеток инкубировали с TBM из примера 1A в серии разведений (т.е. R-вариантами) в течение одного часа на льду. Клетки центрифугировали в течение 4 мин при 400 × g и промывали с помощью буфера для FACS. Это повторяли дважды, и затем клетки инкубировали со вторичным антителом к Fc человека, меченным Alexa-647 (Jackson Immuno, № 109-605-098), в течение 30 мин на льду. Клетки дважды промывали, затем ресуспендировали в 100 мкл буфера для FACS. Данные FACS собирали на CytoFLEX от Beckman Coulter, и анализ выполняли с помощью CytExpert v2.3.

Результаты.

Как показано на фиг. 13A-13B, TBM на основе NEG258 и NEG218 связываются с линиями клеток, сконструированными так, что они сверхэкспрессируют CD19 как человека, так и макака-крабоеда. NEG258, по-видимому, в равной степени связывается с антигенами как человека, так и макака-крабоеда, тогда как NEG218, по-видимому, характеризуется большей аффинностью к CD19 макака-крабоеда, чем к CD19 человека. Из них двух NEG258, по-видимому, характеризуется большей аффинностью как к CD19 человека, так и к CD19 макака-крабоеда.

Пример 12. Конструирование CD58 для улучшения стабильности.

Предпосылки.

CD58 человека содержит сигнальный пептид из 29 аминокислот и два Ig-подобных домена. Ближайший к N-концу Ig-подобный домен, называемый доменом 1, относится к V-типу и сходен с вариабельным участком антитела, а второй домен, называемый доменом 2, относится к C-типу и сходен с константными участками антитела. Схематический обзор структуры доменов CD58 показан на фиг. 14.

Как показано в примерах 1-11, домен 1 CD58, который взаимодействует с CD2, можно использовать вместо связывающего фрагмента антитела к CD2 в полиспецифических связывающих молекулах. Как показано в примере 32, использование связывающего плеча CD58 вместо CD2-связывающего плеча приводит к снижению активации неспецифического иммунитета в отсутствие клеток-мишеней. Однако CD58 демонстрирует более низкую стабильность, чем иммуноглобулины.

Чтобы улучшить стабильность домена 1 CD58 человека, белок конструировали так, чтобы он содержал пару остатков цистеина, которые при экспрессии образуют дисульфидный мостик для стабилизации молекулы.

Конструировали замены остатками цистеина четырех разных пар аминокислот: (1) V45 и M105, (2) V45 и M114, (3) V54 и G88 и (4) W56 и L90.

Материалы и способы.

Рекомбинантная экспрессия.

Для оценки связывания и биофизических характеристик варианты CD58 с дисульфидными связями получали путем транзиентной экспрессии и очищали из клеток HEK293 вместе с внеклеточным доменом CD2. Все плазмиды подвергали оптимизации кодонов для экспрессии у млекопитающих. Конструкции CD2 человека и макака-крабоеда получали с C-концевой меткой Avi-Tag и N-концевой меткой 8xHis (SEQ ID NO: 769), за которыми следует последовательность EVNLYFQS (SEQ ID NO: 770) для отщепления His-метки после очистки. Конструкции CD2 подвергали сайт-селективному биотинилированию в ходе экспрессии посредством котрансфекции плазмиды, кодирующей фермент BirA. CD58 экспрессировался с C-концевой меткой 8xHis (SEQ ID NO: 769). Транзиентную экспрессию и очистку в клетках HEK293F проводили по стандартной методике. Последовательности показаны в табл. 20.

Таблица 20

Название белка	Последовательность AA	SEQ ID NO:
CD2 человека	SKEITNALETWGALGQDINLDIPSFQMSDDIDDIKWEKTSDKKKIA QFRKEKETFKEKDTYKLFKNGTLKIKHLKTDDQDIYKVSIYDTKG KNVLEKIFDLKIQERVSKPKISWTCINTTLTCEVMNGTDPELNLYQ DGKHLKLSQRVITHKWTTSLSAKFKCTAGNKVSKESSVEPVSCPE KGLDGGGGSGLNDIFEAQKIEWHE	771
CD2 макака-крабоеда	SKEIRNALETWGALGQDIDLDIPSFQMSDDIDDIRWEKTSDKKKIA QFRKEKETFEEKDAYKLFKNGTLKIKHLKIHDQDSYKVSIYDTKG KNVLEKTFDLKIQERVSEPKISWTCINTTLTCEVMNGTDPELNLY QDGKHVKLSQRVITHKWTTSLSAKFKCTAGNKVSKESRMETVSC PEKGLDGGGGSGLNDIFEAQKIEWHE	772

CD58, полный ECD	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRA FSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLY VLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEHYNSHRGLIMYSWDCPME QCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQCTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHS RHRGGGGSHHHHHHHH	773
CD58_IgV	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRA FSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLY VLESGGGGSHHHHHHHH	774
IgV V45C_M105C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRA FSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESPNITDTMKFFLY VLESGGGGSHHHHHHHH	775
IgV V54C_G88C	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELENSEFRA FSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTMKFFLY VLESGGGGSHHHHHHHH	776
IgV V45C_M114C	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELENSEFRA FSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMESPNITDTCKFFLY VLESGGGGSHHHHHHHH	777

Для экспрессии трансфекцию выполняли с использованием PEI в качестве реагента для трансфекции. Для осуществления трансфекций в небольших масштабах (< 5 л) клетки выращивали во встряхиваемых колбах на орбитальном шейкере (100 об/мин) в увлажненном инкубаторе (85%) при 8% CO_2. Трансфекцию проводили в соотношении 1 ДНК: 3 PEI. Использовали 1 мг/л культуры плазмид для трансфекции при 2,0 миллиона клеток/мл в среде Expi293. После 5 дней экспрессии культуру центрифугировали и фильтровали. Очистку проводили путем связывания с никель-NTA в периодическом режиме с использованием 1 мл смолы/100 мл надосадочной жидкости. Белку позволяли связываться на протяжении минимум 2 часов при осторожном перемешивании, и смесь загружали в колонку для гравитационной фильтрации. Смолу промывали с помощью 30 CV PBS. Белки элюировали имидазолом. Элюированный белок концентрировали и подвергали заключительной очистке посредством препаративной эксклюзионной хроматографии (колонка Hi Load 16/60 с Superdex 75 препаративной чистоты, GE Healthcare Life Sciences, Упсала, Швеция). Чтобы подтвердить, что отличительные характеристики экспрессируемых белков соответствуют прогнозируемым массам для первичных аминокислотных последовательностей, белки анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Стабильность.

Варианты, стабилизированные дисульфидными связями, оценивали в отношении улучшенной термической стабильности с помощью как дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), так и дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF) с использованием стандартных методик. Для DSF 1-3 мкг каждой конструкции добавляли к 1x Sypro оранжевого (Thermo-Fisher) в общем объеме 25 мкл в 96-луночном планшете для ПЦР. Используя систему для RT-PCR Bio-Rad CFX96, оснащенную термоциклером C1000, температуру увеличивали с 25°C до 95°C со скоростью 0,5°C/мин, и отслеживали флуоресценцию. Для определения Tm использовали программное обеспечение, поставляемое производителем.

Для DSC все образцы подвергали диализу в солевом растворе с HEPES-буфером (HBS) и разбавляли до конечной концентрации 0,5 мг/мл. Tm и T начала определяли с использованием системы для DSC MicroCal VP-Capillary (Malvern) путем увеличения температуры с 25°C до 100°C со скоростью 1°C/мин с периодом фильтрации 2 секунды и настройкой среднего усиления.

Аффинность связывания.

Чтобы убедиться в том, что аффинность связывания остается ненарушенной при добавлении изменения в виде стабилизирующей дисульфидной связи, проводили изотермическую калориметрию (ITC) получаемых рекомбинантных белков CD58 для определения их кажущейся KD и стехиометрических характеристик связывания (n) с рекомбинантным CD2 человека.

Вкратце, рекомбинантный CD2 человека и рекомбинантные варианты CD58 человека подвергали диализу в солевом растворе с HEPES-буфером (HBS). CD2 разбавляли до конечной концентрации 100 мкМ, варианты CD58 разбавляли до 10 мкМ. CD2 постепенно прибавляли к 10 мкМ вариантов CD58 путем нескольких введений, и определяли ΔH (ккал/моль) с использованием калориметра для изотермического титрования MicroCal VP-ITC (Malvern). Постепенное прибавление CD2 к HBS использовали в качестве эталона, и KD и n определяли из полученных данных.

Результаты.

Результаты измерений как DSF, так и DSC для конструкций показаны в табл. 21 ниже.

Таблица 21

	Посредством дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF)	Посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC)

Вариант CD58	Tm (°C)	Tm начала (°C)	Tm (°C)
CD58, полный ECD	59,5	48,8	65,0
CD58_IgV	48,5	46,3	60,9
IgV V45C_M105C	48,5	43,9	66,8
IgV V54C_G88C	76,5	66,7	80,9
IgV V45C_M114C	63,5	49,6	72,5

Результаты исследований аффинности показаны в табл. 22 ниже. Добавление стабилизирующих дисульфидных связей не оказало пагубного влияния на аффинность или стехиометрические характеристики связывания.

Таблица 22

Вариант CD58	KD (мкМ)	n
CD58, полный ECD	0,57 (±0,05)	0,92 (±0,01)
CD58_IgV	0,61 (±0,07)	0,96 (±0,01)
IgV V45C_M105C	0,88 (±0,06)	0,97 (±0,01)
IgV V54C_G88C	0,60 (±0,06)	0,83 (±.0,01)
IgV V45C_M114C	0,38 (±0,03)	0,88 (±.0,01)

Пример 13. Получение ТВМ на основе IgG1, связывающихся с CD3 и CD19 и содержащих CD58, в формате "выступы во впадины".

Материалы и способы.

Конструкции синтезировали и подвергали оптимизации кодонов для экспрессии в клетках млекопитающих. Для каждой триспецифической конструкции синтезировали три плазмиды. Первую плазмиду, кодирующую тяжелую цепь к CD19, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) (i) VH-домен, слитый с константным CH1-доменом hIgG1, (ii) линкер, (iii) scFv для CD3, (iv) второй линкер и (v) Fc-домен hIgG1, содержащий мутации для получения "впадины" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг. Вторую плазмиду, кодирующую легкую цепь, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) VL-домен антитела к CD19 и (ii) последовательность константного участка каппа-цепи человека. Третью плазмиду, кодирующую второе полуантитело, синтезировали в виде продукта слияния, содержащего (в направлении от N-конца к С-концу) вариант CD58, стабилизированный дисульфидными связями, слитый с константным доменом hIgG1, содержащим мутации для получения "выступа" для облегчения гетеродимеризации, а также мутации, обеспечивающие сайленсинг. Последовательности показаны в табл. 23.

ТАБЛИЦА 23

Название триспецифической молекулы	**Описание цепи**	**Последовательность**	**SEQ ID NO:**
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_полный ECD	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	778
	Тяжелая цепь пер-	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP	1094

	вого полуантитела (включая последовательность Fc)	PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEH YNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQ CTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGS	779
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	FSQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAEL ENSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEME SPNITDTMKFFLYVLESLPSPTLTCALTNGSIEVQCMIPEH YNSHRGLIMYSWDCPMEQCKRNSTSIYFKMENDLPQKIQ CTLSNPLFNTTSSIILTTCIPSSGHSRHRGGGSDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK	1095
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	780
Триспецифиче-	Тяжелая цепь пер-	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP	778

ская CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV	вого полуантитела (последовательность Fc не показана)	PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	
	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1094
	Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESGGGGS	760
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN	1078

		GKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNRYTQKSLSLSPGK	
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	780
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV_V45C_M105C	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	778
	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC	1094

		SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESP NITDTMKFFLYVLESGS	781
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYECESP NITDTMKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYT QKSLSLSPGK	1096
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	780
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV V54C_G88C	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	778
	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA	1094

		SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
	Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESGS	782
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHVPSNVPLKECLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSCSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTMKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	1097
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	780
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV V45C_M114C	Тяжелая цепь первого полуантитела (последовательность Fc не показана)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG	778

		QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGS	
	Тяжелая цепь первого полуантитела (включая последовательность Fc)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQP PGKGLEWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSL KLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQA SGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKS TLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQAVVTQEPS LTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPR GLIGGTNKRAPWTPARFSGSLLGDKAALTLSGAQPEDEA EYFCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1094
	Второе полуантитело (последовательность Fc не показана)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTCKFFLYVLESGS	783
	Второе полуантитело (включая последовательность Fc)	SQQIYGVVYGNVTFHCPSNVPLKEVLWKKQKDKVAELE NSEFRAFSSFKNRVYLDTVSGSLTIYNLTSSDEDEYEMES PNITDTCKFFLYVLESGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRY TQKSLSLSPGK	1098
	Легкая цепь первого полуантитела	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKP GQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS	780

		QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	

Обеспечивали транзиентную экспрессию триспецифических связывающих молекул путем котрансфекции соответствующими цепями клеток HEK293.

Вкратце, трансфекцию выполняли с использованием PEI в качестве реагента для трансфекции. Для осуществления трансфекций в небольших масштабах (< 5 л) клетки выращивали во встряхиваемых колбах на орбитальном шейкере (115 об/мин) в увлажненном инкубаторе (85%) при 5% CO_2. Плазмиды объединяли с PEI при конечном соотношении, составляющем 1 ДНК: 3 PEI. Использовали 1 мг/л культуры плазмид для трансфекции при 2,0 миллиона клеток/мл сывороточной среды. После 5 дней экспрессии TBM собирали путем осветления среды посредством центрифугирования и фильтрации. Очистку выполняли с помощью аффинного связывания антител к CH1 в периодическом режиме (аффинная матрица для CH1 IgG CaptureSelect, Thermo-Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США) или связывания с белком A (сефароза rProteinA, для быстрого потока, GE Healthcare, Уппсала, Швеция) в периодическом режиме с использованием 1 мл смолы/100 мл надосадочной жидкости. Белку позволяли связываться на протяжении минимум 2 ч при осторожном перемешивании, и надосадочную жидкость загружали в колонку для гравитационной фильтрации. Смолу промывали с помощью 20-50 CV PBS. TBM элюировали с помощью 20 CV 50 мМ цитрата, 90 мМ NaCl при pH 3,2, 50 мМ сахарозы. Элюированные TBM доводили до pH 5,5 с помощью 1 М цитрата натрия, 50 мМ сахарозы. Выполняли препаративную эксклюзионную хроматографию с использованием колонки Hi Load 16/60 с Superdex 200 препаративной чистоты (GE Healthcare Life Sciences, Уппсала, Швеция) в качестве стадии заключительной доочистки, если присутствовали агрегаты. Чтобы подтвердить, что отличительные характеристики экспрессируемых белков TBM соответствуют прогнозируемым массам для первичных аминокислотных последовательностей, белки анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Результаты.

Как показано в табл. 24 ниже, включение вариантов со стабилизирующими дисульфидными связями не оказало неблагоприятного влияния в виде увеличения содержания агрегатов после очистки на показатели общего выхода экспрессии.

Таблица 24

	Экспрессия (мг/л)	% HMWS
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_полный ECD (полный ECD WT)	20	< 10%
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV (IgV WT)	20	~10
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV_V45C_M105C (IgV V45C_M105C)	55	~10
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV V54C_G88C (IgV V54C_G88C)	65	~10
Триспецифическая CD19_CTL119_CD3_16 нМ-CD58_IgV V45C_M114C (IgV V45C_M114C)	63	~10

Пример 14. Перенаправленная Т-клеточная цитотоксичность, опосредованная TBM, содержащими варианты CD58.

TBM из примера 13, содержащие варианты доменов CD58, анализировали в отношении их потенциала индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в опухолевых клетках-мишенях.

Материалы и способы.

Вкратце, клетки-мишени Nalm6, экспрессирующие huCD19, конструировали так, чтобы они сверхэкспрессировали люциферазу светлячка. Клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS. В 96-луночный планшет с плоским дном высевали 10000 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных Т-клеток человека выделяли посредством отрицательного отбора методом MACS (Miltenyi Biotec, № 130-096-535) от двух доноров из криоконсервированных PBMC (Cellular Technologies Limited, № CTL-UP1), затем добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 5:1. Совместно культивируемые клетки инкубировали со всеми конструкциями и контролями в серии разведений. Для нормализации использовали среднее максимальное значение люминесценции, относящееся к клеткам-мишеням, совместно культивируемым с эффекторными клетками, но без какой-либо тестируемой конструкции. После инкубирования в течение 24 либо 48 ч при

37°C с 5% CO_2 в планшет добавляли субстрат люциферазы OneGlo (Promega, № E6120). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision после инкубирования в течение 10 мин. Процент специфического лизиса рассчитывали с помощью следующего уравнения: специфический лизис (%)=(1 - (люминесценция образца/средняя максимальная люминесценция)) * 100.

Результаты.

Как показано на фиг. 15, TBM, содержащие варианты доменов CD58, демонстрируют цитотоксическую активность, сопоставимую с таковой у TBM с CD58 дикого типа.

Пример 15. Активация Т-клеток посредством TBM, содержащих варианты CD58.

В качестве альтернативы активации первичных Т-клеток использовали репортерную линию клеток Jurkat-NFAT для оценки функциональной активности TBM из примера 13, содержащих варианты доменов CD58.

Материалы и способы.

Линию Т-клеток Jurkat (E6-1) трансфицировали репортерной конструкцией NFAT-люцифераза, и клетки Jurkat стабильной клональной линии клеток с репортером NFAT-LUC (JNL) отбирали для дальнейшего определения характеристик на основании сильной индукции репортера NFAT после стимуляции с помощью PMA и иономицина.

Репортерную линию клеток Jurkat использовали для определения неспецифической активации NFAT.

Очищенные TBM тестировали в отношении их потенциала индукции активации NFAT в отсутствие клеток-мишеней.

Клетки Jurkat с репортером NFAT-LUC (JNL) выращивали в среде RPMI-1640, содержащей 2 мМ глутамина и 10% фетальную бычью сыворотку с пуромицином при 0,5 мкг/мл. В 96-луночный планшет с плоским дном высевали 100000 клеток JNL на лунку, и их инкубировали с TBM и контролями в серии разведений. После инкубирования в течение 6 ч при 37°C с 5% CO_2 в планшет добавляли субстрат люциферазы OneGlo (Promega, № E6120). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере Envision после инкубирования в течение 10 мин.

Результаты.

Как показано на фиг. 16, TBM, содержащие варианты доменов CD58, демонстрируют независимые от опухоли (т.е. неспецифичные в отношении клеток-мишеней) уровни активации, сопоставимые с таковыми у TBM, содержащих CD58 дикого типа, или более низкие.

Пример 16. Экспрессия CD19 и CD58 на различных линиях клеток.

Материалы и способы.

Экспрессию CD19 и CD58 на клеточной поверхности определяли на OCI-LY-19 (линия клеток неходжкинской лимфомы из В-клеток человека), Karpas-422 (линия клеток неходжкинской лимфомы из В-клеток человека), Toledo (линия клеток неходжкинской лимфомы из В-клеток человека) и Nalm-6 (линия клеток лейкоза из предшественников В-клеток) с помощью проточной цитометрии с использованием антител к CD19, меченных APC (Biolegend, № 302212), и антител к CD58, меченных APC (Biolegend, № 330918), и соответствующих антител изотипического контроля. Образцы прогоняли на BD LSRFortessa и анализировали с помощью FlowJo.

Результаты.

Линии клеток характеризуются разным уровнем экспрессии CD19 и CD58 (фиг. 17A-H). Ранжирование по экспрессии CD19 среди линий клеток было следующим: OCI-LY-19 > Karpas 422 > Toledo=Nalm-6. Ранжирование по экспрессии CD58 было следующим: OCI-LY-19 > Nalm-6 > Karpas=Toledo.

Пример 17. RTCC и активность секреции цитокинов у TBM на основе NEG258 по сравнению с одноплечевой BBM, которая не связывается с CD2, и TBM, которая не связывается с CD19.

CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-варианты) сравнивали по их потенциалу индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в клетках-мишенях Karpas422.

Материалы и способы.

Анализ RTCC с использованием клеток-мишеней Karpas422, экспрессирующих huCD19, проводили в соответствии с материалами и способами, описанными в примере 9, но при конечном соотношении E:T, составляющем 1:1, и с 96-часовым инкубированием.

Результаты.

Как показано на фиг. 18A-18B, CD3hi TSP1, CD3med TSP1 и CD3hi BSP1 демонстрируют цитотоксическую активность в отношении клеток-мишеней Karpas422, при этом CD3hi TSP1 характеризуется наивысшей цитотоксической активностью.

Пример 18. Анализ высвобождения цитокинов

CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-варианты) анализировали в отношении их способности индуцировать секрецию цитокинов de novo, опосредованную Т-клетками, в присутствии клеток Karpas422.

Материалы и способы.

Анализ высвобождения цитокинов проводили, как в примере 10, но с клетками Karpas422 при ко-

нечном соотношении E:T, составляющем 1:1, и с инкубированием в течение 48 ч.

Результаты.

Как показано на фиг. 19A-19F, CD3hi TSP1, CD3med TSP1 и CD3hi BSP1 индуцировали секрецию цитокинов Т-клетками, при этом CD3hi TSP1 индуцировала наиболее высокие уровни секреции цитокинов, а за ней следовала CD3med TSP1, которая была сходна с CD3hi BSP1.

Пример 19. Связывание TBM и BBM с Т-клетками.

Связывание CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-вариантов) с Т-клетками оценивали с помощью проточной цитометрии.

Материалы и способы.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), ранее выделенные и подвергнутые криоконсервации от 2 доноров лейкоцитарной массы (HemaCare), размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток с помощью отрицательного отбора с использованием набора для выделения общей популяции Т-клеток человека (Miltenyi Biotec, № по каталогу 130-096-535), в соответствии с протоколом производителя. Т-клетки ресуспендировали в буфере для FACS, и в каждую лунку 96-луночного планшета с круглым дном добавляли 100000 клеток. К клеткам добавляли CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C в серии разведений в диапазоне от 33 мкг/мл до 0,005 мкг/мл, и их инкубировали на льду в течение 1 ч. Клетки дважды промывали, ресуспендировали в 100 мкл вторичного антитела к IgG человека и инкубировали на льду в течение еще одного часа. После инкубирования клетки дважды промывали, ресуспендировали в 100 мкл фиксируемого красителя для определения жизнеспособности и инкубировали на льду в течение 30 мин. После повторной двукратной промывки клетки ресуспендировали в 120 мкл буфера для FACS. Затем клетки прогоняли на BD LSRFortessa, и данные анализировали с помощью FlowJo для определения значения MFI вторичного антитела к IgG человека, которое наносили на график в зависимости от концентрации антитела.

Результаты.

Все антитела демонстрировали разную степень связывания с Т-клетками (фиг. 20). CD3hi TSP1 была наиболее сильным связывающим средством, за ней следовало CD3med TSP1, при этом BSP1 была наиболее слабым связывающим средством. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что улучшенное связывание TBM можно объяснить совместным взаимодействием плеч для CD2 и CD3, за счет чего увеличивается авидность связывания с Т-клетками.

Пример 20. Пролиферация Т-клеток, опосредованная TBM и BBM.

CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-варианты) и блинатумомаб оценивали в отношении их способности индуцировать пролиферацию Т-клеток при совместном культивировании с клетками-мишенями OCI-LY-19, Karpas422 и Toledo, экспрессирующими CD19.

Материалы и способы.

Вкратце, клетки-мишени OCI-LY-19, Karpas422 и Toledo, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка, высевали в 96-луночный планшет в среде для Т-клеток (TCM) [RPMI-1640 (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11875-085), 10% FBS (Seradigm, № по каталогу 1500-500), 1% L-глутамина (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 25830-081), 1% заменимых аминокислот (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11140-050), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15070063), 1% HEPES (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15630080), пируват натрия (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11360-070), 0,1% бета-меркаптоэтанола (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 21985-023)]. PBMC, ранее выделенные и подвергнутые криоконсервации от 2 доноров лейкоцитарной массы, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток (как описано ранее). Выделенные Т-клетки метили с помощью 5 мкМ CellTrace фиолетового (CTV) (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу C34557) в соответствии с протоколом производителя и культивировали совместно с клетками-мишенями при соотношении E:T, составляющем 1:3. К клеткам добавляли CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1, CD3hi TSP1C и блинатумомаб в серии разведений в диапазоне от 2,5 нМ до 0,0006 нМ, и планшеты инкубировали в инкубаторе с 5% CO_2 при 37°C в течение 96 часов. После инкубирования клетки собирали, обрабатывали с помощью Human TruStain FcX (блокирующего Fc-рецепторы) (Biolegend, № по каталогу 422302) и окрашивали с помощью фиксируемого красителя для определения жизнеспособности eFluor 780 (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 65-0865-14) с последующим окрашиванием с помощью mAb к CD3 человека, конъюгированного с PerCP-Cy5.5 (Biolegend, № по каталогу 317336). Все стадии окрашивания выполняли в соответствии с протоколом производителя. Проточный анализ выполняли с помощью BD LSRFortessa и программного обеспечения FlowJo для определения % пролиферирующих CD3+ Т-клеток, исходя из окрашивания CD3 и разбавления красителя Cell Trace фиолетового.

Результаты.

Все антитела, нацеливающиеся на CD19, индуцировали пролиферацию Т-клеток при совместном культивировании с различными линиями клеток-мишеней, экспрессирующих CD19 (фиг. 21A-21C). Эффект пролиферации Т-клеток был дозозависимым, и CD3hi TSP1 демонстрировала более сильную активность, чем CD3med TSP1 и CD3hi BSP1. Контрольное антитело не индуцировало какую-либо пролиферацию Т-клеток, что указывает на то, что для пролиферации Т-клеток требуется взаимодействие, специ-

фичное в отношении мишени CD19. Блинатумомаб опосредовал наиболее сильную пролиферацию Т-клеток в присутствии клеток OCI-LY-19 и Toledo. В присутствии Karpas420 CD3hi TSP1 более эффективно индуцировала пролиферацию Т-клеток, как показывает максимальная процентная доля пролиферирующих Т-клеток.

Пример 21. RTCC-активность TBM на основе NEG258 с разной аффинностью к CD3 по сравнению с BBM и блинатумомабом.

TBM на основе NEG258, содержащие CD3-связывающие плечи с разной аффинностью (CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 (H-варианты)), и BBM (CD3hi BSP1 (H-вариант)) сравнивали по их потенциалу индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в клетках-мишенях Karpas422. Исследование также включало блинатумомаб в качестве контроля.

Материалы и способы.

Анализ RTCC с использованием клеток-мишеней Karpas422, экспрессирующих huCD19, проводили в соответствии с материалами и способами, описанными в примере 9, но при конечном соотношении E:T, составляющем 1:1, и с 96-часовым инкубированием.

Результаты.

Как показано на фиг. 22A-22B, оба типа TBM демонстрируют цитотоксическую активность в отношении клеток Karpas422. TBM демонстрировали более высокую цитотоксическую активность по сравнению с BBM. CD3hi TSP1 демонстрировала сходную или более высокую цитотоксическую активность по сравнению с блинатумомабом.

Пример 22. RTCC-активность TBM на основе NEG258 с разной аффинностью к CD3 по сравнению с BBM и TBM, которые не связываются с CD19, в отношении нескольких линий клеток B-клеточной лимфомы.

CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-варианты) сравнивали по их потенциалу индукции апоптоза, опосредованного Т-клетками, в клетках-мишенях Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO и K562. Клетки Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 экспрессируют антиген hCD19. Клетки-мишени Nalm6 KO и K562, в которых отсутствует экспрессия hCD19, использовали для оценки уничтожения, независимого от мишени. Исследование также включало блинатумомаб в качестве контроля.

Материалы и способы.

Nalm6 KO получали из исходной линии клеток Nalm6 с использованием технологии CRISPR-CAS9, и у них было подтверждено отсутствие экспрессии hCD19. Клетки-мишени Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO и K562 конструировали так, чтобы они сверхэкспрессировали люциферазу светлячка. Анализы RTCC проводили с различными линиями клеток в соответствии с материалами и способами, описанными в примере 9, но при конечном соотношении E:T, составляющем 1:1, и с 48-часовым инкубированием.

Результаты.

CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 демонстрировали цитотоксическую активность в отношении OCI-Ly19, Toledo и Nalm6, но демонстрировали минимальную активность в отношении антиген-отрицательных Nalm6 KO и K562 (фиг. 23A-23J). TBM демонстрировали более высокую цитотоксическую активность по сравнению с BBM. CD3hi TSP1 демонстрировала цитотоксическую активность, сопоставимую с таковой у блинатумомаба.

Пример 23. Анализ высвобождения цитокинов, опосредованного TBM на основе NEG258 с разной аффинностью к CD3 по сравнению с BBM и TBM, которые не связываются с CD19, в отношении нескольких линий клеток B-клеточной лимфомы.

CD3hi TSP1, CD3med TSP1, CD3hi BSP1 и CD3hi TSP1C (H-варианты) сравнивали по их потенциалу индукции секреции цитокинов de novo, опосредованной Т-клетками, в клетках-мишенях Oci-Ly19, Toledo, Nalm6, Nalm6 KO и K562. Клетки Oci-Ly19, Toledo, Nalm6 экспрессируют антиген hCD19. Клетки-мишени Nalm6 KO и K562, в которых отсутствует экспрессия hCD19, использовали для оценки высвобождения цитокинов, независимого от мишени. Исследование также включало блинатумомаб в качестве контроля.

Материалы и способы.

Клетки-мишени собирали и ресуспендировали в среде RPMI (Invitrogen, № 11875-093) с 10% FBS. В 384-луночный планшет с плоским дном высевали 5000 клеток-мишеней на лунку. Общую популяцию эффекторных Т-клеток человека выделяли посредством отрицательного отбора (StemCell Technologies, № 17951) от двух доноров из криоконсервированных PBMC, которые были отделены от лейкоцитарной массы (HemaCare, № PB001F-1) посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла. Затем очищенные Т-клетки добавляли в планшет до получения конечного соотношения E:T, составляющего 1:1. После инкубирования в течение 48 часов при 37°C с 5% CO_2 образцы надосадочной жидкости собирали для последующего анализа. Мультиплексный ELISA проводили в соответствии с инструкциями производителя с применением специально разработанного 3-плексного набора для анализа человеческих цитокинов в 384-луночном формате с 4 пятнами (MesoScale Discovery, № N31IB-1).

Результаты.

Как показано на фиг. 24A-24J, обе TBM на основе NEG258 индуцируют значительную секрецию

цитокинов Т-клетками дозозависимым образом при инкубировании с клетками Oci-Ly19, Toledo и Nalm6. При инкубировании с антиген-отрицательными Nalm6 KO и K562 выявляли минимальную секрецию цитокинов.

Пример 24. Анализ RTCC с повторной стимуляцией линиями клеток Karpas 422 и OCI-LY-19.

Эффект повторной стимуляции клетками-мишенями в отношении уничтожающей активности Т-клеток, обработанных с помощью CD3hi TSP1 (Н-вариант), CD3med TSP1 (Н-вариант), CD3hi BSP1 (Н-вариант) и блинатумомаба, определяли с использованием анализа RTCC с повторной стимуляцией и подбором дозы.

Материалы и способы.

Клетки-мишени OCI-LY-19 и Karpas422, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка, высевали в 6-луночный планшет Costar в среде для Т-клеток (TCM). PBMC, ранее выделенные и подвергнутые криоконсервации от 2 доноров лейкоцитарной массы, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток (как описано ранее). Осуществляли совместное культивирование Т-клеток и клеток OCI-LY-19 или Karpas 422 при соотношении E:T, составляющем 1:1, вместе с CD3med TSP1, CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 и блинатумомабом в концентрации EC90 (0,1 нМ для OCI-LY-19 и 0,5 нМ для Karpas 422). Планшеты инкубировали в течение 4 дней в случае с клетками OCI-LY-19 и 5 дней в случае с клетками Karpas 422. В конце инкубирования определяли уничтожение клеток-мишеней с использованием сигнала люминесценции. Также определяли абсолютное количество Т-клеток при каждом условии обработки антителами. В течение следующего цикла повторной стимуляции обеспечивали эквивалентное уничтожение клеток-мишеней в различных условиях обработки антителами. Количество Т-клеток нормализовали в различных условиях обработки антителами, и осуществляли другой цикл повторной стимуляции с одной концентрацией при E:T, составляющем 1:1, с использованием концентрации EC90 с 4-дневным инкубированием для обоих типов клеток-мишеней. Кроме того, осуществляли анализ RTCC с подбором дозы при E:T, составляющем 1:1, и в диапазоне концентраций от 2 нМ до 0,000001 нМ с использованием Т-клеток из различных условий обработки антителами с 4-дневным инкубированием для каждой линии клеток. Уничтожение клеток-мишеней определяли с использованием сигнала люминесценции для построения кривых зависимости доза-ответ. В конце стимуляции описанный выше процесс повторяли еще раз для клеток Karpas 422 и еще два раза для клеток OCI-LY-19. Схема осуществления анализа показана на фиг. 25A.

Результаты.

Как видно из фиг. 25B-25H, CD3hi TSP1 была способна лучше сохранять способность к уничтожению при повторных стимуляциях клетками-мишенями по сравнению с CD3med TSP1 и CD3hi TSP1. CD3med TSP1 была наилучшей после нее, при этом CD3hi BSP1 была наименее активной из всех антител. CD3hi TSP1 демонстрировала сходную активность по сравнению с блинатумомабом в первых 2 или 3 циклах повторной стимуляции в отношении клеток Karpas422 и OCI-LY-19 соответственно. При последней повторной стимуляции CD3hi TSP1 опосредовала более сильную RTCC в отношении OCI-LY-19, чем блинатумомаб (как по EC50, так и по максимальному лизису), тогда как в отношении Karpas422 блинатумомаб опосредовал более высокий максимальный лизис, чем CD3hi TSP1, несмотря на сходную EC50.

Пример 25. Фенотипирование Т-клеток при повторной стимуляции линиями клеток Karpas 422 и OCI-LY-19.

Эффект повторной стимуляции клетками-мишенями в отношении фенотипа Т-клеток, обработанных с помощью CD3hi TSP1, CD3med TSP1 и CD3hi BSP1 (Н-вариантов), определяли с использованием анализа повторной стимуляции с одной концентрацией.

Материалы и способы.

Клетки-мишени OCI-LY-19 и Karpas422, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка, высевали в 6-луночный планшет Costar в среде для Т-клеток (TCM). PBMC, ранее выделенные и подвергнутые криоконсервации от 2 доноров лейкоцитарной массы, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток (как описано ранее). Осуществляли совместное культивирование Т-клеток и клеток OCI-LY-19 или Karpas 422 при соотношении E:T, составляющем 1:1, и добавляли 1 нМ CD3hi BSP1, CD3med TSP1 или CD3hi TSP1. Планшеты инкубировали в течение 4 дней в случае с клетками OC-LY-19 и 5 дней в случае с клетками Karpas 422. В конце инкубирования определяли уничтожение клеток-мишеней и абсолютное количество Т-клеток при каждом условии обработки антителами. Количество Т-клеток нормализовали в различных условиях обработки антителами, и осуществляли два дополнительных цикла повторной стимуляции таким же образом, как и предыдущую стимуляцию, с 4-дневным инкубированием для обоих типов клеток-мишеней с проведением в общей сложности трех циклов стимуляции. После третьего цикла стимуляции Т-клетки из различных условий обработки антителами собирали в день 2 из совместных культур с Karpas 422 и в день 4 из совместных культур с OCI-LY-19 и разделяли на 2 фракции. Одну фракцию окрашивали с помощью синего фиксируемого красителя для определения жизнеспособности (ThermoFisher Scientific, № по каталогу L23105) перед окрашиванием с помощью коктейля из mAb к CD3 (BioLegend, № по каталогу 317324), CD4 (BioLegend, № по каталогу 344608), CD8 (BD Biosciences, № по каталогу 563795), CD27 (BioLegend, № по каталогу 356412) и CD62L (BioLegend, № по каталогу

304814) человека. Вторую фракцию ресуспендировали до 1e6/мл в TCM и стимулировали с помощью коктейля для стимуляции клеток (Tonbo Biosciences, № по каталогу TNB4975) в течение 4 часов при 37°C. После этого клетки промывали и последовательно окрашивали с помощью синего фиксируемого красителя для определения жизнеспособности (ThermoFisher Scientific, № по каталогу L23105) и коктейля из антител к CD3 (BioLegend, № по каталогу 317324), CD4 (BioLegend, № по каталогу 344608), CD8 (BD Biosciences, № по каталогу 563795) человека, после чего следовали пермеабилизация с помощью набора для окрашивания FoxP3/факторов транскрипции (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 00-5523-00) и заключительное окрашивание с помощью mAb к IFNγ человека (BioLegend, № по каталогу 400134) и mAb к IL-2 человека (Biolegend, № по каталогу 400551) или соответствующих изотипических контролей. Все окрашивания выполняли в соответствии с протоколом производителя. Проточные анализы выполняли с помощью BD LSRFortessa и программного обеспечения FlowJo.

Результаты.

Как показано на фиг. 26A-26H (модель Karpas 422) и фиг. 26I-26P (модель OCI-LY-19), CD3hi TSP1 лучше способствует обогащению более молодым фенотипом Т-клеток, чем CD3med TSP1 и CD3hi BSP1. CD3hi TSP1 также была способна индуцировать лучшее продуцирование цитокинов Т-клетками по сравнению с другими тестируемыми средствами, связывающими CD19.

Пример 26. Способность CD3hi TSP1 по сравнению с CD3hi BSP1 вызывать пролиферацию Т-клеток и продуцирование цитокинов в присутствии CD19+ клеток-мишеней.

CD3hi TSP1 и CD3hi BSP1 (R-варианты) оценивали в отношении их способности индуцировать пролиферацию Т-клеток, продуцирование цитокинов и изменения в экспрессии поверхностных маркеров Т-клеток при совместном культивировании с клетками-мишенями Nalm6, экспрессирующими CD19.

Материалы и способы.

Клетки-мишени Nalm-6, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка, облучали дозой 50 Гр в день осуществления анализа. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), ранее выделенные от доноров лейкоцитарной пленки (Бернская больница) и подвергнутые криоконсервации, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток с помощью отрицательного отбора с использованием набора для выделения общей популяции Т-клеток человека (Miltenyi Biotec, № по каталогу 130-096-535) в соответствии с протоколом производителя. Положительную фракцию (называемую PBMC с истощенной популяцией Т-клеток) облучали дозой 50 Гр, чтобы использовать ее в качестве питающих клеток для совместного культивирования. Из отрицательной фракции, обогащенной общей популяцией Т-клеток, выделяли $CD8^+$ Т-клетки с помощью дополнительной стадии отрицательного отбора с использованием набора для обогащения популяции CD8+ Т-клеток человека EasySep™ (Stem Cell, № по каталогу 19053). Затем нетронутые $CD8^+$ клетки окрашивали с помощью антитела к CD28 (Biolegend, № по каталогу 302922) и сортировали с помощью FACSAria (BD) в соответствии с экспрессией CD28: $CD8^+$ $CD28^+$ и $CD8^+$ $CD28^-$. Чистота отсортированных клеток составляла > 95%.

После сортировки Т-клетки метили с помощью 2,5 мкМ сукцинимидилового сложного эфира карбоксифлуоресцеина (CFSE, Thermo Scientific, № по каталогу C34554) в соответствии с протоколом производителя.

Каждую субпопуляцию Т-клеток (либо $CD8^+CD28^+$, либо $CD8^+CD28^-$) из Т-клеток, меченных CFSE, совместно культивировали с клетками-мишенями Nalm6, высевая 50000 Т-клеток и 50000 клеток-мишеней до достижения соотношения эффекторы:мишени (E:T), составляющего 1:1. Клетки разбавляли и совместно высевали до получения дополнительного конечного соотношения E:T, составляющего 1:3 или 1:6.

В условиях совместного культивирования, когда требовалось присутствие облученных PBMC с истощенной популяцией Т-клеток, высевали 10000 PBMC до получения соотношения 5:1 эффекторных Т-клеток и PBMC.

Совместную культуру Т-клеток и опухолевых клеток высевали в 96-луночный планшет Costar (Corning, № по каталогу 3585) в среде для Т-клеток [RPMI-1640 (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 21875-034); 10% FBS HyClone (GE Healthcare, № по каталогу SH30070.03); 1% заменимых аминокислот (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11140-050); 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15140122); 1% HEPES (Lonza, № по каталогу 17737E); пируват натрия (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11360-070); 50 мкМ бета-меркаптоэтанола (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 31350)].

CD3hi TSP1 и CD3hi BSP1, разведенные в среде для Т-клеток, добавляли к клеткам в различных концентрациях (1 нМ, 0,1 нм и 0.01 нМ) и инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO_2 в течение 72 ч. Для того, чтобы иметь возможность выявить продуцирование внутриклеточных цитокинов, планшеты инкубировали в течение последних 1,5 часа в совместной культуре с PMA (50 нг/мл; Sigma, № по каталогу P1585). Иономицин (500 мкг/мл; Calbiochem, № по каталогу 407950); брефельдин (10 мкг/мл; Cell Signaling, № по каталогу 9972) также добавляли в течение последних 1,5 ч инкубирования.

По истечении 72 ч клетки собирали и затем окрашивали с помощью красителя для определения жизнеспособности Zombie Aqua (BioLegend, № по каталогу 423102) путем инкубирования при комнатной

температуре в течение 10 мин. Затем клетки дважды промывали с помощью буфера для FACS и окрашивали с помощью антител к поверхностным маркерам: к CD2 (Biolegend, № по каталогу 300214), CD28 (Biolegend, № по каталогу 302922), CCR7 (Biolegend, № по каталогу 353226) и CD45RO (Biolegend, № по каталогу 304216). Внутриклеточные IFN-g и гранзим B (GzB) выявляли посредством обработки Т-клеток с помощью набора BD Cytofix/Cytoperm (BD, № по каталогу 555028) в соответствии с инструкциями производителя и окрашивания их с помощью антител к IFNg (Biolegend, № по каталогу 502509) и антител к гранзиму B (BD, № по каталогу 560213). Образцы промывали с помощью буфера для FACS, и данные собирали на BD LSRFortessa (BD). Анализ проводили с помощью программного обеспечения FLOWJO (версия 10.6.0; Tree Star Inc.).

Результаты.

Как CD3hi TSP1, так и CD3hi BSP1 индуцировали пролиферацию как $CD28^+$, так и $CD28^-$ Т-клеток при совместном культивировании с линией клеток-мишеней Nalm6, экспрессирующих CD19 (фиг. 27A-27D). Однако CD3hi TSP1 была более эффективной в индукции пролиферации обеих субпопуляций Т-клеток по сравнению с CD3hi BSP1. Данный эффект наблюдали при обеих тестируемых концентрациях и при различных используемых соотношениях E:T. Эффект в отношении пролиферации Т-клеток наблюдали как в присутствии, так и в отсутствие облученных PBMC.

В присутствии 1 нМ CD3hi BSP1 не наблюдали значительных различий в процентном содержании Т-клеток, продуцирующих IFN-g или гранзим B (GzB); однако, в присутствии CD3hi TSP1 имело место явное смещение медианной интенсивности флуоресценции (MFI) для обоих цитокинов, что указывает на увеличение экспрессии как IFNg, так и GZB, в частности, в $CD28^-$ Т-клетках при совместном культивировании в присутствии облученных PBMC (фиг. 28A-28D). Эффект CD3hi TSP1 в отношении Т-клеток, продуцирующих цитокины, является еще более выраженным при 0,1 нМ: как в присутствии, так и в отсутствие облученных PBMC имело место явное увеличение количества GZB^+ Т-клеток и $IFNg^+$ Т-клеток в пределах как CD28-, так и CD28+ субпопуляций Т-клеток согласно MFI (фиг. 28E-28H). Более того, доля (%) $IFNg^+$ GzB^+ $CD28^-$ Т-клеток также была более выраженной в присутствии CD3hi TSP1 (фиг. 28I-28L).

Комбинация профилей экспрессии CD45RO и CCR7 определяет распределение различных популяций Т-клеток: необученных ($CD45RO^-$ $CCR7^+$), центральных клеток памяти (CM) ($CD45RO^+$ $CCR7^+$), эффекторных клеток памяти (EM) ($CD45RO^+$ $CCR7^-$) и терминально дифференцированных (TEMRA) ($CD45RO^-$ $CCR7^-$). Изменения поверхностного фенотипа Т-клеток показаны на фиг. 29. Не наблюдали значительного эффекта молекул CD3hi в отношении клеток $CD28^+$, которые сохраняют однородное распределение различных популяций Т-клеток, сразу после сортировки, а также после 72 часов совместного культивирования. Напротив, имел место эффект CD3hi TSP1 в отношении $CD28^-$ клеток: хотя после сортировки почти все $CD28^-$ клетки демонстрировали фенотип TEMRA, после 72-часовой обработки с помощью CD3hi TSP1 $CD28^-$ клетки вновь приобретали фенотип центральных клеток памяти/эффекторных клеток памяти с сопутствующим уменьшением доли клеток с более терминально дифференцированным профилем (TEMPA).

Пример 27. Способность молекул CD3hi TSP1 по сравнению с CD3hi BSP1 вызывать перенаправленную Т-клеточную цитотоксическую активность (RTCC) в отношении CD19+ клеток-мишеней.

Осуществляли анализ RTCC с CD19+ клетками Nalm6, сконструированными так, что они экспрессируют ген люциферазы, и отсортированными популяциями CD8 Т-клеток для измерения способности CD3hi TSP1 и CD3hi BSP1 (R-вариантов) вызывать цитотоксическую активность субпопуляций CD8 Т-клеток.

Материалы и способы.

Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC), ранее выделенные от доноров лейкоцитарной пленки (Бернская больница) и подвергнутые криоконсервации, размораживали, и выделяли общую популяцию Т-клеток с помощью отрицательного отбора с использованием набора для выделения общей популяции Т-клеток человека (Miltenyi Biotec, № по каталогу 130-096-535) в соответствии с протоколом производителя. Положительную фракцию (называемую PBMC с истощенной популяцией Т-клеток) облучали дозой 50 Гр, чтобы использовать ее в качестве питающих клеток в совместной культуре.

Из отрицательной фракции, обогащенной общей популяцией Т-клеток, затем выделяли $CD8^+$ Т-клетки с помощью дополнительной стадии отрицательного отбора с использованием набора для обогащения популяции CD8+ Т-клеток человека EasySep™ (Stem Cell, № по каталогу 19053). Затем нетронутые $CD8^+$ клетки окрашивали с помощью антитела к CD28 (Biolegend, № по каталогу 302922) и сортировали с помощью FACSAria (BD) в соответствии с экспрессией CD28: $CD8^+$ $CD28^+$ и $CD8^+$ $CD28^-$. Чистота отсортированных клеток составляла > 95%.

Каждую субпопуляцию Т-клеток (либо $CD8^+$ $CD28^+$, либо $CD8^+$ $CD28^-$) затем совместно культивировали в 384-луночном титрационном микропланшете с плоским дном (ThermoFisher Scientific, № по каталогу 142761) с эквивалентным количеством клеток-мишеней Nalm6 до достижения соотношения эффекторы:мишени (E:T), составляющего 1:1 (3000 Т-клеток и 3000 клеток-мишеней). Совместное культивирование осуществляли в среде для Т-клеток [RPMI-1640 (ThermoFisher Scientific, № по каталогу

21875-034), 10% FBS HyClone (GE Healthcare, № по каталогу SH30070.03), 1% заменимых аминокислот (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11140-050), 1% смеси пенициллин/стрептомицин (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 15140122), 1% HEPES (Lonza, № по каталогу 17737E), пируват натрия (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 11360-070), 50 мкМ бета-меркаптоэтанола (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 31350)]. Клетки разбавляли и совместно высевали до получения дополнительного конечного соотношения E:T, составляющего 1:3 или 1:6. В условиях совместного культивирования, когда требовалось присутствие облученных PBMC с истощенной популяцией Т-клеток, высевали 600 PBMC до получения соотношения 5:1 эффекторных Т-клеток и PBMC.

К клеткам добавляли CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 и контрольное антитело CD3hi TSP1C в различных концентрациях (1 нМ, 0,1 нМ и 0,01 нМ).

Планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% CO_2 в течение 72 ч. После совместного инкубирования во все лунки добавляли One-Glo (Promega, № по каталогу E6110), а затем измеряли сигнал люминесценции на ридере для ELISA 4.18 1 (Biotek, Synergy H1). Клетки-мишени с One-Glo служили в качестве максимального сигнала. Процент RTCC в отношении клеток-мишеней рассчитывали с использованием следующей формулы: [100-(сигнал образца/максимальный сигнал)*100%].

Результаты.

Результаты показаны на фиг. 30A-30D. Как CD3hi TSP1, так и CD3hi BSP1 опосредовали RTCC-активность в отношении CD19+ клеток-мишеней Nalm6-luc по сравнению с контрольным антителом CD3hi TSP1C. При применении 0,1 нМ или 1 нМ CD3hi TSP1 наблюдали увеличение RTCC, опосредованной CD3hi TSP1, в условиях с $CD8^+$ $CD28^-$ Т-клетками (в присутствии облученных питающих клеток) по сравнению с другими видами обработки.

Пример 28. Противоопухолевая активность CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 в адаптации модели опухоли при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме из клеток OCI-LY-19 у мышей NSG с адоптивным переносом.

Противоопухолевую активность CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 (H-вариантов) изучали в модели опухоли при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (DLBCL) из клеток OCI-LY-19 у мышей NSG.

Материалы и способы.

В день 0 клетки OCI-LY-19 собирали и суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS) при концентрации 500×10^6 клеток/мл. Самкам мышей NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (мыши NSG) в возрасте ~ 6 недель (Jackson Laboratories, Мэн) инъецировали 5×10^6 клеток OCI-LY-19 в объеме 200 мкл подкожно в правый бок. Через семь дней после инокуляции опухоли каждая мышь получала адоптивный перенос (AdT) 15×10^6 мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) в объеме 100 мкл посредством IV инъекции в латеральную хвостовую вену. PBMC предварительно выделяли из лейкоцитарной массы человека, замораживали и хранили в среде CryoStor10 в паровой фазе в резервуаре с жидким азотом до использования. Непосредственно перед AdT PBMC размораживали и суспендировали при концентрации 100×10^6 клеток/мл в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS). Когда опухолевая нагрузка (TB) достигала среднего объема ~ 200 $мм^3$ согласно измерению с помощью механического штангенциркуля, мышей (n=8/группа) обрабатывали путем однократного IV введения CD3hi TSP1 или CD3med TSP1 на уровнях дозы 0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,1 мг/кг или 0,3 мг/кг. Противоопухолевую активность каждого антитела сравнивали с таковой в контрольной группе без обработки, которая получала опухолевый имплантат и AdT, но не получала обработку (опухоль+AdT) (таблица 25). Группу только с опухолью включали для измерения аллогенного ответа, наблюдаемого в контрольной группе без обработки. Все средства обработки вводили в дозе 10 мл/кг в соответствии с индивидуальными значениями массы тела мышей. Противоопухолевую активность определяли по проценту изменения опухолевой нагрузки по сравнению с изменением в контрольной группе без обработки (%ΔT/ΔC) или по % регрессии.

Опухолевую нагрузку и значения массы тела регистрировали дважды в неделю. Опухолевую нагрузку измеряли по интенсивности сигнала биолюминесценции в фотонах в секунду с использованием системы визуализации биолюминесценции (IVIS200, Perkin Elmer). Противоопухолевую активность определяли по %ΔT/ΔC с использованием следующей формулы: 100 X $\Delta TB_{обработка,\ время}/\Delta TB_{контрольная\ группа,\ время}$, если $\Delta TB \geq 0$; или по % регрессии: (-1 X (100 X ($TB_{конечная}$-$TB_{исходная}$/$TB_{исходная}$), если $\Delta TV < 0$. $TB_{исходная}$ представляет собой опухолевую нагрузку в день начала обработки. Значения %ΔT/ΔC < 42% считались свидетельствующими о наличии противоопухолевой активности. Процент изменения массы тела определяли с использованием следующей формулы: 100 X (($BW_{время}$ - $BW_{исходная}$)/$BW_{исходная}$). Статистический анализ с помощью однофакторного ANOVA с критерием множественных сравнений Даннетта проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03.

В день 25 после имплантации OCI-LY-19 всех животных из контрольной группы без обработки умерщвляли ввиду опухолевой нагрузки.

Результаты.

В этом исследовании наблюдался минимальный аллогенный ответ (фиг. 31A-31B).

Обработка с помощью антитела CD3hi TSP1 в дозах 0,1 мг/кг и 0,3 мг/кг приводила к значимой регрессии опухоли, составляющей 72,41% и 84,50% соответственно. Обработка с помощью антитела CD3hi TSP1 в дозе 0,03 мг/кг приводила к регрессии опухоли, составляющей 13,74%. Обработка с помощью антитела CD3hi TSP1 в дозе 0,003 мг/кг демонстрировала значимую противоопухолевую активность при ΔT/ΔC, составляющем 1,38%. Обработка с помощью антитела CD3hi TSP1 на уровне дозы 0,003 мг/кг не демонстрировала активность в данной модели (табл. 25, фиг. 31A).

Потеря массы тела, связанная с применением антитела, в случае с CD3hi TSP1 отсутствовала. Изменение массы тела, наблюдаемое при обработке с помощью CD3hi TSP1, наиболее вероятно было обусловлено началом реакции "трансплантат против хозяина" (GvHD). Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени заболевания, так и для начала GvHD. Через 35-42 дня после инъекции PBMC (28-35 дней после имплантации опухоли) у животных начинала проявляться потеря массы тела, объясняемая GvHD. Животные с высокой опухолевой нагрузкой также демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем заболевания. На протяжении исследования значения массы тела увеличивались относительно первоначального измерения, проведенного в день имплантации опухоли (табл. 25, фиг. 32A). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно пикового прироста свидетельствует о потере массы тела, индуцированной GvHD и бременем заболевания.

Обработка с помощью антитела CD3med TSP1 приводила к значимым противоопухолевым ответам в дозах 0,1 мг/кг (регрессия составляет 5,60%) и 0,3 мг/кг (регрессия составляет 36,33%). Обработка с помощью CD3med TSP1 приводила к значимым противоопухолевым ответам со значениями %ΔT/ΔC, составляющими 7,39% для уровня дозы 0,03 мг/кг. Обработка с помощью антитела CD3med TSP1 в дозах 0,003 и 0,01 мг/кг не демонстрировала активность в данной модели (табл. 26, фиг. 31B).

Потеря массы тела, связанная с применением антитела, в случае с CD3med TSP1 отсутствовала. К концу исследования для этой конструкции не наблюдали потери массы тела, обусловленной началом GvHD (табл. 26, фиг. 32B).

Таблица 25

Тестируемое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Ответ опухоли			Ответ хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ опухолевой нагрузки относительно момента после введения дозы ($мм^3$) (среднее значение) День 25	Δ массы тела относительно момента после введения дозы (%) (среднее значение ± SEM) День 25	Выживаемость (выжившие/общее количество)
Только опухоль	Не применимо	--	100	--	952,252		5/5
Опухоль+AdT	Не применимо	--	100	--	822,216		8/8
CD3hi TSP1	0,003	Одна доза/IV	24,20	--	198,9588	1,7±1,6	8/8
CD3hi TSP1	0,01	Одна доза/IV	1,38	--	11,37875	-0,7 ± 1,8	8/8
CD3hi TSP1	0,03	Одна доза/IV	--	13,74*	-29,7413	1,9± 2,0	8/8
CD3hi TSP1	0,1	Одна доза/IV	--	72,41*	-155,988	1,2±2,3	8/8
CD3hi TSP1	0,3	Одна доза/IV	--	84,50*	-187,737	-0,4±1,0	7/7**

* $p < 0,05$, критерий множественных сравнений Даннетта
** Одно животное исключили из исследования

Таблица 26

Тестируемое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Ответ опухоли			Ответ хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ опухолевой нагрузки относительно исходного значения	Δ массы тела относительно исходного зна-	Выживаемость (выжив-

					($мм^3$) (среднее значение) День 25	чения (%) (среднее значение ± SEM)	шие/общее количество)
CD3med TSP1	0,003	Одна доза/IV	45,36	--	372,94	4,2 ± 2,1	8/8
CD3med TSP1	0,01	Одна доза/IV	57,13	--	469,6988	5,7 ± 2,7	8/8
CD3med TSP1	0,03	Одна доза/IV	7,39	--	60,7375	2,6 ± 1,6	8/8
CD3med TSP1	0,1	Одна доза/IV	--	5,60*	-12,1488	3,3 ± 2,0	8/8
CD3med TSP1	0,3	Одна доза/IV	--	36,33*	-78,7388	3,54 ± 1,4	8/8
* $p < 0,05$, критерий множественных сравнений Даннетта							

Пример 29. Противоопухолевая активность после многократных доз CD3 TSP1, CD3hi BSP1 и CD3med TSP1 в OCI-LY-19 в адаптации модели подкожной опухоли DLBCL у huCD34+ мышей NSG.

Противоопухолевую активность CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 и CD3med TSP1 (H-вариантов) изучали в модели подкожной опухоли DLBCL из клеток OCI-LY-19 у huCD34+ мышей NSG.

Материалы и способы.

Процесс гуманизации мышей NGS, применяемый в данном исследовании, схематически показан на фиг. 33. Вкратце, самки мышей NSG в возрасте ~ 6 недель (Jackson Laboratories, Мэн) проходили протокол предварительного кондиционирования для депопуляции ниши костного мозга. Это выполняли либо с помощью химической абляции, либо с помощью рентгеновского облучения, чтобы обеспечить возможность восстановление человеческой иммунной системы у каждой мыши NSG. В течение двадцати четырех часов после предварительного кондиционирования 50000 huCD34+ стволовых клеток (huCD34+ SC), выделенных из отдельных пуповин (Lonza, StemCell), вводили в объеме 100 мкл посредством IV инъекции в латеральную хвостовую вену. Каждая мышь получала huCD34+ SC от одного донора. huCD34+ SC получали замороженными и хранили в резервуаре с жидким азотом при -200°C до использования. Непосредственно перед инокуляцией флаконы с huCD34+ SC извлекали из резервуара с жидким азотом, их содержимое размораживали в ванне с гранулами при 37°C и ресуспендировали в PBS до конечной концентрации 500000 клеток/мл. В течение шестнадцати недель после гуманизации еженедельно проводили мониторинг мышей в отношении значений массы тела и физического состояния. В неделю 16 у мышей отбирали кровь из хвоста, и устанавливали восстановление человеческого иммунитета (приживление человеческих клеток) с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS). Мышей с ≥ 25% hCD45/общее количество CD45 считали характеризующимися стабильным приживлением, и они соответствовали критериям включения в исследование.

После оценки приживления мышам подкожно имплантировали опухолевые клетки. В день 0 клетки OCI-LY-19 собирали и суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS) при концентрации 10×10^7 клеток/мл, а затем разбавляли 1:1 с помощью матригеля с получением конечной концентрации 5×10^7 клеток/мл. Мышам посредством подкожной (SQ) инъекции в правый бок имплантировали 5×10^6 клеток/мышь в объеме 100 мкл. Через пятнадцать дней после имплантации (средний объем опухоли ~ 250-300 $мм^3$ согласно измерению с помощью штангенциркуля) мышей рандомизировали по двум параметрам: донору и объему опухоли. Это обеспечивало равномерное распределение по донорам и сопоставимые объемы опухолей в каждой группе. Имелись 3 группы обработки, n=8, и контрольная группа без обработки, n=5. Мышей обрабатывали еженедельно в течение 2-4 недель посредством IV введения CD3hi TSP1 (0,3 мг/кг), CD3med TSP1 (1,0 мг/кг) или CD3hi BSP1 (0,3 мг/кг). Противоопухолевую активность каждого антитела сравнивали с таковой в контрольной группе $huCD34^+$ SC без обработки, которая получала опухолевый имплантат (опухоль+CD34+) (табл. 27). Все средства обработки вводили в дозе 10 мл/кг в соответствии с индивидуальными значениями массы тела мышей. Противоопухолевую активность определяли по процентному изменению объема опухоли в группе обработки по сравнению с контрольной группой без обработки (%ΔT/ΔC) или по % регрессии, а стойкость ответа оценивали путем мониторинга % выживших животных с течением времени. Животных, у которых TV, BW или BCS (балл физического состояния) достигали критериев конечной точки при превышении пределов, предусмотренных лабораторным протоколом использования животных (AUP), умерщвляли.

Опухолевую нагрузку (TV) и значения массы тела регистрировали дважды в неделю. Опухолевую нагрузку измеряли штангенциркулем, фиксируя длину и ширину, а объем опухоли рассчитывали с использованием формулы $(w^2 \times L)/3,14$. Массу тела измеряли с помощью весов. Оба параметра вводили во

внутрилабораторную систему (INDIGO). Противоопухолевую активность определяли по %ΔT/ΔC с использованием следующей формулы: 100 X $\Delta TB_{обработка, время}/\Delta TB_{контрольная\ группа, время}$, если $\Delta TB \geq 0$; или по % регрессии: (-1 X (100 X ($TB_{конечная}$-$TB_{исходная}$/$TB_{исходная}$), если $\Delta TV < 0$. $TB_{исходная}$ представляет собой опухолевую нагрузку в день начала обработки. Значения %ΔT/ΔC < 42% считались свидетельствующими о наличии противоопухолевой активности. Процент изменения массы тела определяли с использованием следующей формулы: 100 X (($BW_{время}$ - $BW_{исходная}$)/$BW_{исходная}$). Статистический анализ с помощью однофакторного ANOVA с критерием множественных сравнений Даннетта проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03 (день 24 после имплантации).

Кроме того, время до достижения конечной точки оценивали с помощью графика выживаемости Каплана-Мейера и анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03, который проводили для сравнения различий в медианном времени до достижения конечной точки (TTE). Мышей, у которых достигалась конечная точка опухоли, когда объем опухоли превышал 1200 $мм^3$, и мышей, умерщвленных по причинам, связанным с прогрессированием заболевания, помимо объема опухоли, таким как изъязвление, метастазирование, потеря массы тела или плохое физическое состояние, оценивали как мертвых ("1"). Данные о животных, умерщвленных по причинам, отличным от прогрессирования опухоли, таким как нежелательные лекарственные реакции, цензурировали ("0"). Проводили анализ выживаемости с помощью логарифмического рангового критерия (Кокса-Мантеля), и все процедуры попарного множественного сравнения выполняли с использованием метода Шидака-Холма с общим уровнем значимости P< 0,05 (SigmaPlot 13.0). Графический анализ TTE проводили в Prism (GraphPad v7.03). Критерии индивидуального ответа также анализировали и оценивали как полный ответ (CR) при отсутствии выявляемой опухоли на момент последнего измерения; частичный ответ (PR) при меньшем объеме опухоли, чем при измерении на исходном уровне, в любой момент времени с последующим возобновлением роста; или отсутствие ответа (NR) при продолжении увеличения опухоли относительно измерения на исходном уровне на протяжении всего исследования. Последний день исследования зафиксировали в день 39.

В день 24 после имплантации OCI-LY-19 всех животных из контрольной группы без обработки умерщвляли ввиду опухолевой нагрузки. Оценку с помощью статистического анализа проводили в день 24.

Результаты.

Обработка с помощью всех трех антител демонстрировала значимые различия в активности опухоли по сравнению с контрольной группой опухоль+$CD34^+$. CD3hi TSP1 в дозе 0,3 мг/кг приводила к значимой регрессии опухоли, составляющей 47,4%, тогда как в случае с CD3hi BSP1 регрессия не достигалась (ΔT/ΔC составляет 16,3%). Обработка с помощью CD3med TSP1 в дозе 1,0 мг/кг приводила к регрессии опухоли, составляющей 64,5% (табл. 27, фиг. 34A).

В случае с CD3hi TSP1, CD3med TSP1 и CD3hi BSP1 потерю массы тела, связанную с обработкой, наблюдали только после первой дозы. На тяжесть потери массы тела также влиял донор, при этом для разных доноров демонстрировалась вариабельная пиковая потеря массы тела. Не ограничиваясь какой-либо теорией, предполагают, что изменение массы тела, наблюдаемое после первой дозы, опосредовано и обусловлено мишенью и усугубляется истощением популяции собственных B-клеток. Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени заболевания, так и для ответов, индуцированных обработкой. Животные с высокой опухолевой нагрузкой демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем заболевания. На протяжении исследования наблюдали, что значения массы тела увеличивались относительно первоначального измерения, проведенного в день имплантации опухоли, но уменьшались в ответ на прогрессирующее бремя заболевания (табл. 27, фиг. 34B).

Таблица 27

Тестируемое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Ответ опухоли			Ответ хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ опухолевой нагрузки относительно исходного значения ($мм^3$) (среднее значение ± SEM) День 24	Δ массы тела относительно исходного значения (%) (среднее значение ± SEM) День 24	Выживаемость (выжившие/общее количество)
Опухоль+$CD34^+$	Не применимо	--	--	--	1733,60 ± 130	-5,12 ± 4,5	5/5
CD3hi TSP1	0,3	QWx3 дозы/IV	--	47,4*	-175,93 ± 76,8	-13,51 ± 2,15	8/8

CD3hi BSP1	0,3	QWx3 дозы/IV	16,25*		281,69 ± 292,5	-5,12 ± 1,7	8/8
CD3med TSP1	1,0	QWx3	--	64,3*	-215,32 ± 38,48	-11,30 ± 1,93	8/8
* $p < 0,05$, критерий множественных сравнений Даннетта							

Пример 30. Противоопухолевая активность в исследовании по подбору диапазона доз с однократной дозой, в котором сравниваются CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 в модели подкожной опухоли DLBCL у huCD34+ мышей NSG.

Противоопухолевую активность CD3hi TSP1, CD3hi BSP1 и CD3med TSP1 (H-вариантов) изучали в модели подкожной опухоли DLBCL из клеток OCI-LY-19 у huCD34+ мышей NSG.

Материалы и способы.

Самок гуманизированных мышей CD34+ NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ (мышей HuNSG) приобретали у Jackson Laboratories (Сакраменто, Калифорния). Мышей гуманизировали с использованием пуповинной крови.

Уровни приживления hCD45+ клеток определяли перед отправкой и подтверждали в собственной лаборатории до начала исследования. Мышей HuNSG, у которых было более 25% hCD45+ клеток в периферической крови, считали характеризующимися приживлением и гуманизированными. HuNSG, полученных от разных доноров с разными уровнями приживления, рандомизировали в каждую группу обработки в исследовании.

После оценки приживления мышам подкожно имплантировали опухолевые клетки. В день 0 клетки OCI-LY-19 собирали и суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS) при концентрации 10×10^7 клеток/мл, а затем разбавляли 1:1 с помощью матригеля с получением конечной концентрации 5×10^7 клеток/мл. Мышам посредством подкожной (SQ) инъекции в правый бок имплантировали 5×10^6 клеток/мышь в объеме 100 мкл. Через девять дней после имплантации (средний объем опухоли ~ 250-300 $мм^3$ согласно измерению с помощью штангенциркуля) мышей рандомизировали по двум параметрам: донору и объему опухоли. Это обеспечивало равномерное распределение по донорам и сопоставимые объемы опухолей в каждой группе. Имелись 11 групп обработки с n=8 и контрольная группа без обработки с n=5. Мышам вводили однократную дозу посредством IV введения CD3hi TSP1 или CD3med TSP1 в следующем диапазоне доз: 1,0 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,1 мг/кг и 0,01 мг/кг. Противоопухолевую активность каждого антитела сравнивали с таковой в контрольной группе $huCD34^+$ SC без обработки, которая получала опухолевый имплантат (опухоль+CD34+) (табл. 28). Все средства обработки вводили в дозе 10 мл/кг в соответствии с индивидуальными значениями массы тела мышей. Противоопухолевую активность определяли по процентному изменению объема опухоли в группе обработки по сравнению с контрольной группой без обработки (%ΔT/ΔC) или по % регрессии, а стойкость ответа оценивали путем мониторинга % выживших животных с течением времени. Животных, у которых TV, BW или BCS (балл физического состояния) достигали критериев конечной точки при превышении пределов, предусмотренных лабораторным протоколом использования животных (AUP), умерщвляли.

Опухолевую нагрузку (TV) и значения массы тела регистрировали дважды в неделю. Опухолевую нагрузку измеряли штангенциркулем, фиксируя длину и ширину, а объем опухоли рассчитывали с использованием формулы $(w^2 \times L)/3,14$. Массу тела измеряли с помощью весов. Оба параметра вводили во внутрилабораторную систему (INDIGO). Противоопухолевую активность определяли по %ΔT/ΔC с использованием следующей формулы: $100 \text{ X } \Delta TB_{\text{обработка, время}}/\Delta TB_{\text{контрольная группа, время}}$, если $\Delta TB \geq 0$; или по % регрессии: $(-1 \text{ X } (100 \text{ X } (TB_{\text{конечная}}-TB_{\text{исходная}}/TB_{\text{исходная}})$, если $\Delta TV < 0$. $TB_{\text{исходная}}$ представляет собой опухолевую нагрузку в день начала обработки. (Значения %ΔT/ΔC < 42% считались свидетельствующими о наличии противоопухолевой активности.) Процент изменения массы тела определяли с использованием следующей формулы: $100 \text{ X } ((BW_{\text{время}} - BW_{\text{исходная}})/BW_{\text{исходная}})$. Статистический анализ с помощью однофакторного ANOVA с критерием множественных сравнений Даннетта проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03. Кроме того, стойкость ответа оценивали с помощью графика выживаемости Каплана-Мейера и анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03.

В день 24 после имплантации OCI-LY-19 всех животных из контрольной группы без обработки умерщвляли ввиду опухолевой нагрузки. Оценку с помощью статистического анализа проводили в день 24.

Результаты.

Наблюдали статистически значимое различие в активности опухоли при дозах 1,0 мг/кг, 0,3 мг/кг и 0,1 мг/кг CD3hi TSP по сравнению с контрольной группой опухоль+$CD34^+$. CD3hi TSP1 в дозе 1,0 мг/кг приводила к значимой регрессии опухоли, составляющей 35,3%, тогда как CD3hi TSP1 в дозах 0,3 мг/кг и 0,1 мг/кг демонстрировала устойчивую значимую противоопухолевую активность со значениями ΔT/ΔC, составляющими 0,05% и 19,5% соответственно. При уровнях вводимых доз ниже 0,1 мг/кг не достигались противоопухолевые ответы, при этом при дозе CD3hi TSP1 0,03 мг/кг значение ΔT/ΔC со-

ставляло 65,8%, а при дозе 0,01 мг/кг значение ΔT/ΔC составляло 100% (табл. 28, фиг. 35A).

Обработки с помощью антитела CD3med TSP1 приводили к значимой противоопухолевой активности. CD3med TSP1, вводимая в дозе 1,0 мг/кг, приводила к достижению значимого противоопухолевого ответа с ΔT/ΔC, составляющим 0,05%. Уровень дозы CD3med TSP1 0,3 мг/кг демонстрировал противоопухолевую активность (ΔT/ΔC: 26,9<42), но она не была значимой по сравнению с контролем. Дозы ниже 0,3 мг/кг не демонстрировали значимую противоопухолевую активность со значениями ΔT/ΔC, составляющими 79,8%, 90,3% и 100% для доз 0,1 мг/кг, 0,03 мг/кг и 0,01 мг/кг соответственно (табл. 28, фиг. 35C).

Наблюдали потерю массы тела, связанную с обработкой, при нескольких уровнях доз после введения CD3hi TSP1 и CD3med TSP1. Тяжесть потери массы тела являлась комбинацией эффектов как донора, так и уровня дозы, при этом для разных доноров демонстрировалась вариабельная пиковая потеря массы тела. Не ограничиваясь какой-либо теорией, предполагают, что изменение массы тела, наблюдаемое после введения дозы, опосредовано и обусловлено мишенью и усугубляется истощением популяции собственных B-клеток. Потеря массы тела является параметром конечной точки как для бремени заболевания, так и для ответов, индуцированных обработкой. Животные с высокой опухолевой нагрузкой демонстрировали потерю массы тела, связанную с бременем заболевания. На протяжении исследования наблюдали, что значения массы тела увеличивались относительно первоначального измерения, проведенного в день имплантации опухоли (табл. 28, фиг. 35B и 35D), но уменьшались в ответ на прогрессирующее бремя заболевания.

Таблица 28

Тестируемое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Ответ опухоли			Ответ хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ опухолевой нагрузки относительно исходного значения ($мм^3$) (среднее значение ± SEM) День 24	Δ массы тела относительно исходного значения (%) (среднее значение ± SEM) День 24	Выживаемость (выжившие/общее количество) День 24
Контрольная группа без обработки	Не применимо	--	--	--	1057. ± 304,2	6,02 ± 1,72	5/5
CD3hi TSP1	1,0	Одна доза/IV	---	35,3*	-91,6 ± 13,8	-1,96 ± 2,31	8/8
CD3hi TSP1	0,3	Одна доза/IV	0,05*	--	-0,57 ± 95,0	-6,09 ± 2,34	8/8
CD3hi TSP1	0,1	Одна доза/IV	19,5*	--	205,9 ± 170,6	-7,06 ± 3,02	8/8
CD3hi TSP1	0,03	Одна доза/IV	65,8	--	695,0 ± 168,4	-3,32 ± 1,63	8/8
CD3hi TSP1	0,01	Одна доза/IV	100	--	1110,7 ± 201,7	4,54 ± 2,25	8/8
CD3med TSP1	1,0	Одна доза/IV	0,05*	--	35,5 ± 57,6	3,1 ± 2,5	6/8
CD3med TSP1	0,3	Одна доза/IV	26,9	--	284,0 ± 200,9	-3,0 ± 2,2	8/8
CD3med TSP1	0,1	Одна доза/IV	79,8	--	843,2 ± 196,5	0,3 ± 2,5	8/8
CD3med TSP1	0,03	Одна доза/IV	90,3	--	954,8 ± 180,1	4,8 ± 3,7	8/8
CD3med TSP1	0,01	Одна доза/IV	100	--	1139,3 ± 155,7	12,7 ± 1,8	8/8

* $p < 0,05$, критерий множественных сравнений Даннетта

Пример 31. Противоопухолевая активность CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 в адаптации

модели подкожной опухоли при лимфоме Беркитта из клеток Daudi-Luc у мышей NSG с адоптивным переносом.

Противоопухолевую активность CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 и CD3med TSP1 (H-вариантов) изучали в адаптации модели подкожной опухоли при лимфоме Беркитта из клеток Daudi-Luc у мышей NSG с адоптивным переносом.

Материалы и способы.

В день 0 клетки Daudi-Luc собирали и суспендировали в смеси 1:1 сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS) и матригеля при концентрации 50×10^6 клеток/мл. Самкам мышей NSG в возрасте ~ 6 недель (Jackson Laboratories, Мэн) инъецировали 5×10^6 клеток Daudi-Luc в объеме 100 мкл подкожно (SQ) в правый бок. Через три дня после инокуляции опухоли каждая мышь получала адоптивный перенос (AdT) 15×10^6 мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) в объеме 100 мкл посредством внутривенной (IV) инъекции в латеральную хвостовую вену. PBMC предварительно выделяли из лейкоцитарной массы человека, замораживали и хранили в среде CryoStor10 в паровой фазе в резервуаре с жидким азотом до использования. Непосредственно перед AdT PBMC размораживали и суспендировали при концентрации 150×10^6 клеток/мл в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS). Когда объем опухоли (TV) достигал среднего значения ~ 250 кубических миллиметров ($мм^3$) согласно измерению с помощью штангенциркуля (день 10 после имплантации), мышей (n=8/группа) обрабатывали путем однократного IV введения CD3hi BSP1, CD3hi TSP1 или CD3med TSP1 на уровнях дозы 1,0 мг/кг, 0,3 мг/кг или 0,1 мг/кг. Противоопухолевую активность каждого антитела сравнивали с таковой в контрольной группе без обработки, которая получала опухолевый имплантат и AdT, но не получала обработку (опухоль+AdT) (табл. 29). Группу только с опухолью включали для измерения аллогенного ответа, наблюдаемого в контрольной группе без обработки. Все средства обработки вводили в дозе 10 мл/кг в соответствии с индивидуальными значениями массы тела мышей. Противоопухолевую активность определяли по проценту изменения объема опухоли по сравнению с изменением в контрольной группе без обработки (%ΔT/ΔC) или по % регрессии.

Объем опухоли и значения массы тела регистрировали дважды в неделю. Объем опухоли измеряли с помощью штангенциркуля. Противоопухолевую активность определяли по %ΔT/ΔC с использованием следующей формулы: 100 X $\Delta TV_{обработка,\ время}/\Delta TV_{контрольная\ группа,\ время}$, если $\Delta TV \geq 0$; или по % регрессии: (-1 X (100 X ($TV_{конечный}$-$TV_{исходный}$/$TV_{исходный}$), если $\Delta TV < 0$. $TV_{исходный}$ представляет собой объем опухоли в день начала обработки. Значения %ΔT/ΔC < 42% считались свидетельствующими о наличии противоопухолевой активности. Процент изменения массы тела определяли с использованием следующей формулы: 100 X (($BW_{время}$ - $BW_{исходная}$)/$BW_{исходная}$). Статистический анализ с помощью однофакторного ANOVA с критерием множественных сравнений Даннетта проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 7.03.

В день 36 после имплантации Daudi-Luc 25% животных из контрольной группы опухоль+AdT умерщвляли ввиду объема опухоли.

Результаты.

В этом исследовании наблюдался минимальный аллогенный ответ (фиг. 36A-36C).

Обработка с помощью антитела CD3hi BSP1 в дозах 1,0 мг/кг и 0,3 мг/кг приводила к значимой регрессии опухоли, составляющей 85,21% и 73,26% соответственно. Обработка с помощью антитела CD3hi BSP1 в дозе 0,1 мг/кг демонстрировала значимую противоопухолевую активность (значение ΔT/ΔC составляет 20,89%). Обработка с помощью антитела CD3med TSP1 приводила к значимым противоопухолевым ответам на всех трех уровнях доз: 1,0 мг/кг (регрессия составляет 90,86%), 0,3 мг/кг (регрессия составляет 85,13%) и 0,1 мг/кг (регрессия составляет 13,51%). Обработка с помощью антитела CD3hi TSP1 приводила к значимой регрессии опухоли на всех трех уровнях доз: 1,0 мг/кг (регрессия составляет 90,08%), 0,3 мг/кг (регрессия составляет 91,86%) и 0,1 мг/кг (регрессия составляет 87,52%).

Потеря массы тела, связанная с применением антитела, в случае с любой из трех тестируемых конструкций отсутствовала. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что изменение массы тела, наблюдаемое примерно в день 35 от исходного уровня, наиболее вероятно было обусловлено началом реакции "трансплантат против хозяина" (GvHD). Потеря массы тела является параметром конечной точки для начала GvHD. Через 32-39 дней после инъекции PBMC (35-42 дня после имплантации опухоли) у животных начинала проявляться потеря массы тела, объясняемая GvHD. На протяжении исследования значения массы тела увеличивались относительно первоначального измерения, проведенного в день имплантации опухоли (табл. 29, фиг. 37A-37C). Однако в конце исследования наблюдаемая потеря массы тела относительно пикового прироста свидетельствует о потере массы тела, индуцированной GvHD.

Таблица 29

Тестируемое средство	Доза (мг/кг)	Схема	Ответ опухоли			Ответ хозяина	
			ΔT/ΔC (%)	Регрессия (%)	Δ опухолевой нагрузки относительно исходного	Δ массы тела относительно исходного зна-	Выживаемость (выжившие/общее

					значения ($мм^3$) (среднее значение) День 36	чения (%) (среднее значение ± SEM) День 36	количество)
Только опухоль	Не применимо	-	119,42	--	1633,79	11,653±1,871	4/8
Опухоль+AdT (контрольная группа без обработки)	Не применимо	-	100,00	--	1368,13	8,435±2,241	8/8
CD3hi BSP1	1,0	Одна доза/IV	--	85,21	-124,67	0,296±3,360	8/8
CD3hi BSP1	0,3	Одна доза/IV	--	73,26	-107,15	8,394±6,267	8/8
CD3hi BSP1	0,1	Одна доза/IV	20,89	--	285,84	-0,359±2,569	8/8
CD3hi TSP1	1,0	Одна доза/IV	--	90,08	-131,77	5,423±2,220	8/8
CD3hi TSP1	0,3	Одна доза/IV	--	91,86	-134,39	2,254±2,975	8/8
CD3hi TSP1	0,1	Одна доза/IV	--	87,52	-128,03	-0,506±4,777	8/8
CD3med TSP1	1,0	Одна доза/IV	--	90,86	-132,92	3,839±1,597	8/8
CD3med TSP1	0,3	Одна доза/IV	--	85,13	-124,57	3,214±1,737	8/8
CD3med TSP1	0,1	Одна доза/IV	--	13,51	-19,77	0,165±2,561	8/8

Пример 32. Сравнение различных CD2-связывающих плеч TBM для CD19.

Получали триспецифические связывающие молекулы (TBM), которые связываются с CD19, CD3 и CD2, с разными CD2-связывающими плечами, как показано на фиг. 38A-38C.

Во всех трех конструкциях "левое" полуантитело содержало в ориентации от N- к C-концу Fab для CD19, короткий гибкий линкер, scFv для CD3 и Fc-домен, а "правое" полуантитело содержало в ориентации от N- к C-концу CD2-связывающий домен, короткий гибкий линкер и Fc-домен. CD2-связывающий фрагмент представляет собой полноразмерный фрагмент CD58 в конструкции из фиг. 38A, усеченный фрагмент CD58, содержащий IgV-подобный домен CD58, в конструкции из фиг. 38B, и scFv, соответствующий антителу к CD2 Medi 507, в конструкции из фиг. 38C. Два полуантитела были подвергнуты гетеродимеризации посредством конструирования "выступов во впадины" (Ridgway et al. 1999, Protein Eng. 9(7):617-21). Последовательность Fc представляет собой последовательность Fc lgG1 человека, содержащую модификации, которые подавляют антителозависимую клеточную цитотоксичность и облегчают очистку полиспецифических связывающих молекул с гетеродимерным Fc.

TBM анализировали в анализах перенаправленной Т-клеточной цитотоксичности, проводимых с использованием клеток-мишеней Nalm6 и общей популяции эффекторных Т-клеток человека. Наблюдали, что TBM с усеченным CD58, содержащим только домен IgV (фиг. 38B), характеризовалась цитотоксической активностью, сходной с таковой у TBM, содержащей полноразмерную молекулу CD58 (фиг. 38A). В данном анализе наблюдали, что TBM, содержащая scFv Medi 507 (фиг. 38C), характеризовалась более высокой цитотоксической активностью по сравнению с триспецифическими конструкциями, содержащими фрагмент CD58 (данные не показаны).

TBM также анализировали в отношении их потенциала индукции ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) в клетках Jurkat в отсутствие клеток-мишеней в качестве меры неспецифической активации Т-клеток. Наблюдали, что TBM с усеченным CD58, содержащим только домен IgV (фиг. 38B), индуцировала меньшую активацию NFAT по сравнению с конструкцией с полноразмерной молекулой CD58 (фиг. 38A). Конструкция, содержащая scFv, соответствующий антителу к CD2 Medi 507 (фиг. 38C),

демонстрировала значительно большую индукцию NFAT, что указывает на более высокий потенциал неспецифической активации по сравнению с триспецифическими связывающими молекулами, содержащими CD58 в качестве CD2-связывающего фрагмента (данные не показаны). Таким образом, включение CD58 в качестве CD2-связывающего плеча приводит к снижению потенциала неспецифической активации Т-клеток по сравнению с применением антитела к CD2.

Эти результаты позволяют предположить, что TBM, которые связываются с CD19, CD3 и CD2 посредством CD58, будут иметь лучший профиль безопасности, включая сниженный риск синдрома высвобождения цитокинов ("CRS"), чем TBM, которые связываются с CD19, CD3 и CD2 посредством антитела к CD2.

Пример 33. Сравнение различных конфигураций TBM для CD19

TBM, которые связываются с CD19, CD3 и CD2, получали с пятью различными конфигурациями CD19-, CD3- и CD2-связывающих доменов, как показано на фиг. 39A-39E.

Все пять TBM содержали два полуантитела, подвергнутых гетеродимеризации посредством конструирования "выступов во впадины" (Ridgway et al. 1999, Protein Eng. 9(7):617-21). Последовательность Fc представляет собой последовательность Fc lgG1 человека, содержащую модификации, которые подавляют антителозависимую клеточную цитотоксичность и облегчают очистку полиспецифических связывающих молекул с гетеродимерным Fc.

TBM, показанная на фиг. 39A, соответствует TBM, содержащей домен IgV CD58 из примера 32 (также показанной на фиг. 38B).

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 39B, содержит в ориентации от N- к C-концу домен IgV CD58, scFab для CD3 и домен Fc, и "правое" полуантитело TBM содержит Fab для CD19 с N-концевой стороны от Fc-домена.

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 39C, содержит в ориентации от N- к C-концу домен IgV CD58, scFv для CD3 и домен Fc, и "правое" полуантитело TBM содержит Fab для CD19 с N-концевой стороны от Fc-домена.

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 39D, содержит в ориентации от N- к C-концу scFv для CD3, домен IgV CD58 и Fc-домен, и "правое" полуантитело TBM содержит Fab для CD19 с N-концевой стороны от Fc-домена.

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 39E, содержит в ориентации от N- к C-концу scFv для CD3, Fc-домен и домен IgV CD58, и "правое" полуантитело TBM содержит Fab для CD19 с N-концевой стороны от Fc-домена.

TBM анализировали в анализах перенаправленной Т-клеточной цитотоксичности, проводимых с использованием клеток-мишеней Nalm6 и общей популяции эффекторных Т-клеток человека. TBM, показанная на фиг. 39E, демонстрировала цитотоксическую активность, сходную с таковой у TBM, показанной на фиг. 39A. Другие альтернативные форматы демонстрировали меньшую активность (данные не показаны).

TBM также анализировали в отношении их потенциала индукции ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) в клетках Jurkat в отсутствие клеток-мишеней в качестве меры неспецифической активации Т-клеток. TBM, показанная на фиг. 39E, демонстрировала большую индукцию NFAT по сравнению с другими конструкциями. TBM, показанная на фиг. 39A, демонстрировала наиболее низкую индукцию NFAT (данные не показаны).

Эти результаты указывают на то, что формат TBM из фиг. 39A обладает большей противоопухолевой активностью и более низкой неспецифической активностью, чем другие форматы TBM, что, по мнению авторов настоящего изобретения, будет приводить к большему терапевтическому индексу и снижению риска CRS по сравнению с другими конфигурациями TBM.

Пример 34. Сравнение различных конфигураций CD19-связывающих плеч TBM для CD19

TBM, которые связываются с CD19, CD3 и CD2, получали с тремя различными конфигурациями CD19-связывающих доменов, как показано на фиг. 40A-40C.

Все три TBM содержали два полуантитела, подвергнутых гетеродимеризации посредством конструирования "выступов во впадины" (Ridgway et al. 1999, Protein Eng. 9(7):617-21). Последовательность Fc представляет собой последовательность Fc lgG1 человека, содержащую модификации, которые подавляют антителозависимую клеточную цитотоксичность и облегчают очистку полиспецифических связывающих молекул с гетеродимерным Fc.

TBM, показанная на фиг. 40A, соответствует TBM, содержащей домен IgV CD58 из примера 32 (также показанной на фиг. 38B и фиг. 39A).

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 40B, содержит в ориентации от N- к C-концу scFv для CD3, Fc-домен и scFv-домен для CD19, и "правое" полуантитело TBM содержит домен IgV CD58 с N-концевой стороны от Fc-домена.

"Левое" полуантитело TBM, показанной на фиг. 40C, содержит в ориентации от N- к C-концу scFv для CD3, Fc-домен и Fab-домен для CD19, и "правое" полуантитело TBM содержит домен IgV CD58 с N-концевой стороны от Fc-домена.

TBM анализировали в анализах перенаправленной Т-клеточной цитотоксичности, проводимых с

использованием клеток-мишеней Nalm6 и общей популяции эффекторных Т-клеток человека. Наблюдали, что TBM с CD19-связывающим плечом на С-конце (как показано на фиг. 40B и фиг. 40C) обладают меньшей цитотоксической активностью по сравнению с форматом, в котором CD19-связывающее плечо находится на N-конце (фиг. 40A) (данные не показаны).

TBM также анализировали в отношении их потенциала индукции ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) в клетках Jurkat в отсутствие клеток-мишеней в качестве меры неспецифической активации Т-клеток. Наблюдали, что TBM с CD19-связывающим плечом на С-конце (как показано на фиг. 40B и фиг. 40C) характеризуются более высокой индукцией NFAT по сравнению с форматом, в котором CD19-связывающее плечо находится на N-конце (фиг. 40A) (данные не показаны).

Эти результаты позволяют предположить, что связывающие TBM, которые имеют CD19-связывающий фрагмент на N-конце, как показано на фиг. 40A, обладают большей противоопухолевой активностью и более низкой неспецифической активностью, чем TBM, которые имеют CD19-связывающий фрагмент на С-конце. Авторы настоящего изобретения полагают, что TBM с CD19-связывающим фрагментом на N-конце будут поэтому иметь больший терапевтический индекс и характеризоваться сниженным риском CRS по сравнению с TBM, в которых CD19-связывающий фрагмент находится на С-конце.

Конкретные варианты осуществления, цитирование литературных источников

Хотя были проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления, следует понимать, что различные изменения могут быть осуществлены без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Настоящее изобретение проиллюстрировано на примере с помощью пронумерованных вариантов осуществления, изложенных ниже.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 9, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 22.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 25.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1-4, которая содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1-5, которая содержит VL, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 29, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 и SEQ ID NO: 42.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 32, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44 и SEQ ID NO: 45.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 35, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47 и SEQ ID NO: 48.

CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 и SEQ ID NO: 38, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 51.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 7-10, которая содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 7-11, которая содержит VL, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1-12, которая содер-

жит антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2 или однодоменное антитело (SDAB).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 13, которая содержит антитело или его антигенсвязывающий домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 13, которая содержит scFv.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1-12, которая представляет собой полиспецифическую связывающую молекулу (MBM), содержащую:

антигенсвязывающий модуль 1 (ABM1), который специфично связывается с CD19; и

антигенсвязывающий модуль 2 (ABM2), который специфично связывается с другой молекулой-мишенью, где молекула-мишень необязательно представляет собой компонент Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR) человека.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 16, где ABM1 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 17, где ABM1 представляет собой scFv.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 17, где ABM1 представляет собой Fab.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 17, где Fab представляет собой гетеродимер Fab.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 17, где ABM1 представляет собой антитело к CD19 или его антигенсвязывающий домен.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-21, где ABM2 представляет собой ABM на основе неиммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 22, где ABM2 представляет собой домен Куница, аднексин, аффитело, дарпин, авимер, антикалин, липокалин, центирин, версатело, ноттин, аднектин, пронектин, аффитин/нанофитин, аффилин, атример/тетранектин, бициклический пептид, цистиновый узел, каркасную структуру Fn3, О-тело, Tn3, аффимер, BD, адгирон, дуокалин, альфатело, белок с повторами Armadillo, репетело или финомер.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-21, где ABM2 представляет собой ABM на основе иммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 24, где ABM2 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 25, где ABM2 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 25, где ABM2 представляет собой scFv.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 25, где ABM2 представляет собой Fab.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 25, где ABM2 представляет собой гетеродимер Fab.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-29, в которой ABM2 специфично связывается с компонентом Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR) человека.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 30, где компонент комплекса TCR представляет собой CD3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-6.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-7.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-8.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последо-

вательности CDR из CD3-9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-11.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-12.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-13.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-14.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-16.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-18.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-19.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-21.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-22.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-23.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-24.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-25.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-26.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-27.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-28.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-29.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-30.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-31.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-32.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-33.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-34.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-35.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-36.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-37.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-38.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-39.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последо-

вательности CDR из CD3-40.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-41.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-42.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-43.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-44.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-45.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-46.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-47.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-48.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-49.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-50.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-51.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-52.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-53.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-54.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-55.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-56.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-57.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-58.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-59.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-60.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-61.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-62.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-63.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-64.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-65.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-66.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-67.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-68.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-69.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-70.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последо-

вательности CDR из CD3-71.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-72.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-73.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-74.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-75.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-76.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-77.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-78.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-79.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-80.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-81.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-82.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-83.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-84.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-85.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-86.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-87.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-88.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-89.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-90.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-91.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-92.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-93.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-94.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-95.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-96.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-97.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-98.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-99.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-100.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-101.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последо-

вательности CDR из CD3-102.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-103.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-104.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-105.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-106.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-107.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-108.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-109.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-110.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-111.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-112.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-113.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-114.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-115.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-116.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-117.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-118.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-119.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-120.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-121.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-122.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-123.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-124.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-125.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-126.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-127.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-128.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-129.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR из CD3-130.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 32-161, где CDR определены согласно нумерации по Kabat, как представлено в таблице 12B.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 32-161, где CDR определены согласно нумерации по Chothia, как представлено в таблице 12C.

MBM согласно любому из вариантов осуществления 32-161, где CDR определены согласно комби-

нации нумераций по Kabat и по Chothia, как представлено в таблице 12D.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-1, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-2, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-3, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-4, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-5, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-6, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-7, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-8, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-9, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-10, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-11, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-12, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-13, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-14, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-15, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-16, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-17, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-18, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-19, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-20, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-21, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-22, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-23, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-24, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-25, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-26, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-27, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-28, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-129, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD3-130, представленные в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокис-

лотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-12 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-21 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-22 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-23 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-24 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-25 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-26 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-27 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-28 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-129 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит аминокислотную последовательность scFv, обозначенного как CD3-130 в табл. 12A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AA, табл. AB или табл. AC.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 206, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AA.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 207, где аминокислота, обозначенная как X_1 в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 207, где аминокислота, обозначенная как X_1 в табл. AA, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-209, где аминокислота, обозначенная как X_2 в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-209, где аминокислота, обозначенная как X_2 в табл. AA, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-211, где аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-211, где аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-211, где аминокислота, обозначенная как X_3 в табл. AA, представляет собой Q.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-214, где аминокислота, обозначенная как X_4 в табл. AA, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-214, где аминокислота, обозначенная как X_4 в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-216, где аминокислота, обозначенная как X_5 в табл. AA, представляет собой M.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-216, где аминокислота, обозначенная как X_5 в табл. AA, представляет собой L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-218, где аминокислота, обозначенная как X_6 в табл. AA, представляет собой K.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-218, где аминокислота, обозначенная как X_6 в табл. AA, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-220, где аминокислота, обозначенная как X_7 в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-220, где аминокислота, обозначенная как X_7 в табл. AA, представляет собой K.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-222, где аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-222, где аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-222, где аминокислота, обозначенная как X_{55} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-225, где аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой W.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-225, где аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-225, где аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-225, где аминокислота, обозначенная как X_8 в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-229, где аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой W.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-229, где аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-229, где аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-229, где аминокислота, обозначенная как X_9 в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-233, где аминокислота, обозначенная как X_{10} в табл. AA, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-233, где аминокислота, обозначенная как X_{10} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-235, где аминокислота, обозначенная как X_{11} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-235, где аминокислота, обозначенная как X_{11} в табл. AA, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-237, где аминокислота, обозначенная как X_{12} в табл. AA, представляет собой I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-237, где аминокислота, обозначенная как X_{12} в табл. AA, представляет собой L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-239, где аминокислота, обозначенная как X_{13} в табл. AA, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-239, где аминокислота, обозначенная как X_{13} в табл. AA, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-241, где аминокислота, обозначенная как X_{14} в табл. AA, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-241, где аминокислота, обозначенная как X_{14} в табл. AA, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-243, где аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой D.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-243, где аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-243, где аминокислота, обозначенная как X_{15} в табл. AA, представляет собой L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-246, где аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-246, где аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-246, где аминокислота, обозначенная как X_{16} в табл. AA, представляет собой E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-249, где аминокислота, обозначенная как X_{17} в табл. AA, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-249, где аминокислота, обозначенная как X_{17} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-251, где аминокислота, обозначенная как X_{18} в табл. AA, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-251, где аминокислота, обозначенная как X_{18} в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-253, где аминокислота, обозначенная как X_{19} в табл. AA, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-253, где аминокислота, обозначенная как X_{19} в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-255, где аминокислота, обозначенная как X_{20} в табл. AA, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-255, где аминокислота, обозначенная как X_{20} в табл. AA, представляет собой L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-257, где аминокислота, обозначенная как X_{21} в табл. AA, представляет собой F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-257, где аминокислота, обозначенная как X_{21} в табл. AA, представляет собой E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-259, где аминокислота, обозначенная как X_{22} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-259, где аминокислота, обозначенная как X_{22} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-261, где аминокислота, обозначенная как X_{23} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-261, где аминокислота, обозначенная как X_{23} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-263, где аминокислота, обозначенная как X_{24} в табл. AA, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-263, где аминокислота, обозначенная как X_{24} в табл. AA, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-265, где аминокислота, обозначенная как X_{25} в табл. AA, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-265, где аминокислота, обозначенная как X_{25} в табл. AA, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-267, где аминокислота, обозначенная как X_{26} в табл. AA, представляет собой F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-267, где аминокислота, обозначенная как X_{26} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-269, где аминокислота, обозначенная как X_{27} в табл. AA, представляет собой W.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-269, где аминокислота, обозначенная как X_{27} в табл. AA, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-271, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C1-1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-271, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C1-2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-271, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C1-3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-271, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C1-**4**.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-275, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C1-5.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-275, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C1-6.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-275, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C1-7.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-278, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C1-8.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-278, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C1-9.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-278, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C1-10.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-278, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C1-11.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-12.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-13.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-**14**.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-15.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-16.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-282, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C1-17.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-288, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C1-18.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-288, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C1-19.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-290, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C1-20.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-290, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C1-21.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-290, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C1-22.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 207-290, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C1-23.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 206, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AB.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 295, где аминокислота, обозначенная как X_{28} в табл. AB, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 295, где аминокислота, обозначенная как X_{28} в табл. AB, представляет собой I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-297, где аминокислота, обозначенная как X_{29} в табл. AB, представляет собой F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-297, где аминокислота, обозначенная как X_{29} в табл. AB, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-299, где аминокислота, обозначенная как X_{30} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-299, где аминокислота, обозначенная как X_{30} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-301, где аминокислота, обозначенная как X_{31} в табл. AB, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-301, где аминокислота, обозначенная как X_{31} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-303, где аминокислота, обозначенная как X_{32} в табл. AB, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-303, где аминокислота, обозначенная как X_{32} в табл. AB, представляет собой K.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-305, где аминокислота, обозначенная как X_{33} в табл. AB, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-305, где аминокислота, обозначенная как X_{33} в табл. AB, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-307, где аминокислота, обозначенная как X_{34} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-307, где аминокислота, обозначенная как X_{34} в табл. AB, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-309, где аминокислота, обозначенная как X_{35} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-309, где аминокислота, обозначенная как X_{35} в табл. AB, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-311, где аминокислота, обозначенная как X_{36} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-311, где аминокислота, обозначенная как X_{36} в табл. AB, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-313, где аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-313, где аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-313, где аминокислота, обозначенная как X_{37} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-316, где амино-

кислота, обозначенная как X_{38} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-316, где аминокислота, обозначенная как X_{38} в табл. AB, представляет собой D.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-318, где аминокислота, обозначенная как X_{39} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-318, где аминокислота, обозначенная как X_{39} в табл. AB, представляет собой K.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-320, где аминокислота, обозначенная как X_{40} в табл. AB, представляет собой D.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-320, где аминокислота, обозначенная как X_{40} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-322, где аминокислота, обозначенная как X_{41} в табл. AB, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-322, где аминокислота, обозначенная как X_{41} в табл. AB, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-324, где аминокислота, обозначенная как X_{42} в табл. AB, представляет собой Q.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-324, где аминокислота, обозначенная как X_{42} в табл. AB, представляет собой E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-326 где аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-326, где аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-326, где аминокислота, обозначенная как X_{43} в табл. AB, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-329, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C2-1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-329, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C2-2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-329, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C2-3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-329, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C2-4.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-333, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C2-5.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-333, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C2-6.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-333, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C2-7.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-336, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C2-8.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-336, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C2-9.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-338, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C2-10.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-338, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C2-11.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-338, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C2-12.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-341, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C2-13.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-341, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C2-14.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-341, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C2-15.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-344, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C2-16.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 295-344, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C2-17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 206, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1, последовательность CDR-H2, последовательность CDR-H3, последовательность CDR-L1, последовательность CDR-L2 и последовательность CDR-L3, представленные в табл. AC.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 347, где аминокислота, обозначенная как X_{44} в табл. AC, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 347, где аминокислота, обозначенная как X_{44} в табл. AC, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-349, где аминокислота, обозначенная как X_{45} в табл. AC, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-349, где аминокислота, обозначенная как X_{45} в табл. AC, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-351, где аминокислота, обозначенная как X_{46} в табл. AC, представляет собой D.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-351, где аминокислота, обозначенная как X_{46} в табл. AC, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-353, где аминокислота, обозначенная как X_{47} в табл. AC, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-353, где аминокислота, обозначенная как X_{47} в табл. AC, представляет собой G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-355, где аминокислота, обозначенная как X_{48} в табл. AC, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-355, где аминокислота, обозначенная как X_{48} в табл. AC, представляет собой K.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-357, где аминокислота, обозначенная как X_{49} в табл. AC, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-357, где аминокислота, обозначенная как X_{49} в табл. AC, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-359, где аминокислота, обозначенная как X_{50} в табл. AC, представляет собой N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-359, где аминокислота, обозначенная как X_{50} в табл. AC, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-361, где аминокислота, обозначенная как X_{51} в табл. AC, представляет собой A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-361, где аминокислота, обозначенная как X_{51} в табл. AC, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-363 где аминокислота, обозначенная как X_{52} в табл. AC, представляет собой Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-363, где аминокислота, обозначенная как X_{52} в табл. AC, представляет собой F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-365 где аминокислота, обозначенная как X_{53} в табл. AC, представляет собой I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-365, где аминокислота, обозначенная как X_{53} в табл. AC, представляет собой V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-367, где аминокислота, обозначенная как X_{54} в табл. AC, представляет собой I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-367, где аминокислота, обозначенная как X_{54} в табл. AC, представляет собой H.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-369, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C3-1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-369, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C3-2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-369, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C3-3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-369, где ABM2 содержит последовательность CDR-H1 из C3-4.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-373, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C3-5.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-373, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C3-6.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-373, где ABM2 содержит последовательность CDR-H2 из C3-7.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-376, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C3-8.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-376, где ABM2 содержит последовательность CDR-H3 из C3-9.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-378, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C3-10.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-378, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C3-11.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-378, где ABM2 содержит последовательность CDR-L1 из C3-12.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-381, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C3-13.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-381, где ABM2 содержит последовательность CDR-L2 из C3-14.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-383, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C3-15.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 347-383, где ABM2 содержит последовательность CDR-L3 из C3-16.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 31, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AD-1, табл. AE-1, табл. AF-1, табл. AG-1, табл. AH-1 или табл. AI-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AD-2, табл. AE-2, табл. AF-2, табл. AG-2, табл. AH-2 или табл. AI-2 соответственно.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AD-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AD-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AE-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AE-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AF-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AF-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AG-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AG-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AH-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AH-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, представленные в табл. AI-1, и соответствующие последовательности CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, представленные в табл. AI-2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV292.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV123.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из Sp10b.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV453.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV229.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV110.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV832.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV589.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV580.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV567.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из NOV221.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_bkm1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11a_bkm2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_hz0.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_HZ1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_sansPTM_hz1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_sansPTM_rat.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VHVL_SS.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VHVL_WS.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VHVL_TT.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VHVL_TW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VHVL_WT.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK_3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP9AFW**4**_VL_VH_S56G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp9aFW1_VL_VH.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp9aFW**4**_VLVH.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из

CD3_sp9arabtor_VHVL.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp9arabtor_VLVH.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_YY_s.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_WS_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_WS_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2

содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TW_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TW_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TT_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TT_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из

CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 387-392, где ABM2 содержит последовательности CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 из CD3_SP11A_VH5_VK2_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 386, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи, представленную в табл. AJ-1, и соответствующую последовательность вариабельного участка легкой цепи, представленную в табл. AJ-2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV292.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV123.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из Sp10b.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV453.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV229.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV110.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV832.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV589.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV580.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последо-

вательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV567.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из NOV221.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_bkm1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11a_bkm2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_hz0.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_HZ1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_sansPTM_hz1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_sansPTM_rat.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VHVL_SS.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VHVL_WS.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VHVL_TT.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VHVL_TW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VHVL_WT.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK_3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp9aFW1_VL_VH_S56G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP9AFW4_VL_VH_S56G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp9aFW1_VL_VH.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp9aFW4_VLVH.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp9arabtor_VHVL.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp9arabtor_VLVH.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_YY_s.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_WS_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_WS_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_WS_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой

цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_SW_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TW_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TW_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TW_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TT_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TT_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VHVL_TT_SANSPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последо-

вательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_Y_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_S_SWPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_SWPTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11AVH3_VLK_3_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_sp11a_VH1_VK2_SW_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH3_VLK1_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_Y_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_S_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_PTM_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 498, где ABM2 содержит последовательность вариабельного участка тяжелой цепи и последовательность вариабельного участка легкой цепи из CD3_SP11A_VH5_VK2_SW.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 30, где компонент комплекса TCR представляет собой TCRα, TCRβ или димер TCRα/β.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 604, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-α.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 604, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-β.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 604, где компонент комплекса TCR представляет собой димер TCRα/β.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 604, где ABM2 содержит последовательности CDR из BMA031.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 608, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Kabat.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 608, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Chothia.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 608, где последовательности CDR определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 608, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BMA031.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 30, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-γ, TCR-δ или димер TCR-γ/δ.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 613, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-γ.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 613, где компонент комплекса TCR представляет собой TCR-δ.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 613, где компонент комплекса TCR представляет собой димер TCR-γ/δ.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 613, где ABM2 содержит последовательности CDR из δTCS1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 617, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Kabat.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 617, где последовательности CDR определены согласно нумерации по Chothia.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 617, где последовательности CDR определены согласно комбинации схем нумерации по Kabat и по Chothia.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 617, где ABM2 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из δTCS1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-621, в которой ABM1 способен к связыванию CD19 одновременно со связыванием ABM2 со своей молекулой-мишенью.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-622, которая представляет собой биспецифическую связывающую молекулу (BBM).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 623, которая является бивалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 624, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1B-1F.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 625, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 625, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1C.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 625, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1D.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 625, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1E.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 625, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 625-630, которая имеет конфигурацию, называемую B1 в разделе 7.5.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 625-630, которая имеет конфигурацию, называемую B2 в разделе 7.5.1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 623, которая является тривалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 633, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1G-1Z.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1H.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1I.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1J.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1L.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1M.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1N.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1O.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1P.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1T.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1U.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1V.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1W.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1X.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Y.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 634, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1Z.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T1 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T2 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T3 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T4 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T5 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 633-654, которая имеет конфигурацию, называемую T6 в разделе 7.5.2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 623, которая является тетравалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 661, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 1AA-1AH.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AA.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AB.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AC.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AD.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AE.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AF.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AG.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 662, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 1AH.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv1 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv2 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv3 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv4 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv5 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv6 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv7 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv8 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv9 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv10 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv11 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv12 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv13 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 661-670, которая имеет конфигурацию, называемую Tv14 в разделе 7.5.3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-622, которая представляет собой триспецифическую связывающую молекулу (TBM), содержащую антигенсвязывающий модуль 3 (ABM3), который специфично связывается с молекулой-мишенью, отличной от CD19.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 685, в которой ABM2 специфично связывается с компонентом Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR) человека, и ABM3 специфично связывается с (i) CD2 человека или (ii) опухолеассоциированным антигеном (TAA).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 685 или варианту осуществления 686, которая является тривалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 687, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 2A-2P.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2C.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2D.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2E.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2F.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2H.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2I.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2J.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2L.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2M.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2N.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2O.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 688, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2P.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T1 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T2 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T3 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T4 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T5 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 688-704, которая имеет конфигурацию, называемую T6 в разделе 7.6.1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 685 или варианту осуществления 686, которая является тетравалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 711, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 2Q-2S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 712, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 712, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 712, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 711-715, которая имеет любую из конфигураций, называемых Tv1-Tv24 в таблице 9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 685 или варианту осуществления 686, которая является пентавалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 717, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2T.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 717 или варианту осуществления 718, которая имеет любую из конфигураций, называемых Pv1-Pv100 в табл. 10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 685 или варианту осуществления 686, которая является гексавалентной.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 720, где CD19-связывающая молекула имеет любую из конфигураций, изображенных на фиг. 2U-2V.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 721, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2U.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 721, где CD19-связывающая молекула имеет конфигурацию, изображенную на фиг. 2V.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 720-723, которая имеет любую из конфигураций, называемых Hv1-Hv330 в табл. 11.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 685-724, в которой ABM1 способен к связыванию CD19 одновременно со связыванием ABM3 со своей молекулой-мишенью.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 685-725, в которой ABM3 специфично связывается с CD2 человека.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 726, где ABM3 представляет собой ABM на основе неиммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 727, где ABM3 представляет собой домен Куница, аднексин, аффителло, дарпин, авимер, антикалин, липокалин, центирин, версателло, ноттин, аднектин, пронектин, аффитин/нанофитин, аффилин, атример/тетранектин, бициклический пептид, цистиновый узел, каркасную структуру Fn3, O-тело, Tn3, аффимер, BD, адгирон, дуокалин, альфателло, белок с повторами Armadillo, репетело или финомер.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 727, где ABM3 содержит рецепторсвязывающий домен лиганда CD2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 726, где ABM3 представляет собой фрагмент CD58.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-1, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-2, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-3, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-4, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-5, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 735, где аминокислота, обозначенная как B, представляет собой фенилаланин.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 735, где аминокислота, обозначенная как B, представляет собой серин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-737, где аминокислота, обозначенная как J, представляет собой валин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-737, где аминокислота, обозначенная как J, представляет собой лизин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-739, где аминокислота, обозначенная как O, представляет собой валин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-739, где аминокислота, обозначенная как O, представляет собой глутамин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-741, где аминокислота, обозначенная как U, представляет собой валин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-741, где аминокислота, обозначенная как U, представляет собой лизин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-743, где аминокислота, обозначенная как X, представляет собой треонин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-743, где аминокислота, обозначенная как X, представляет собой серин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-745, где аминокислота, обозначенная как Z, представляет собой лейцин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 735-745, где аминокислота, обозначенная как Z, представляет собой глицин.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-6, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-7, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 749, где аминокислота, обозначенная как J, представляет собой валин.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 749, где аминокислота, обозначенная как J, представляет собой лизин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 749-751, где аминокислота, обозначенная как O, представляет собой валин.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 749-751, где аминокислота, обозначенная как O, представляет собой глутамин.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-8, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-9, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-10, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 730, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность CD58-11, представленную в табл. 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 726, где ABM3 представляет собой фрагмент CD48.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 758, где фрагмент CD48 характеризуется по меньшей мере 70% идентичностью последовательности с аминокислотами 27-220 из аминокислотной последовательности с идентификатором UniProt P09326.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 758, где фрагмент CD48 характеризуется по меньшей мере 80% идентичностью последовательности с аминокислотами 27-220 из аминокислотной последовательности с идентификатором UniProt P09326.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 758, где фрагмент CD48 характеризуется по меньшей мере 90% идентичностью последовательности с аминокислотами 27-220 из аминокислотной последовательности с идентификатором UniProt P09326.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 758, где фрагмент CD48 характеризуется по меньшей мере 95% идентичностью последовательности с аминокислотами 27-220 из аминокислотной последовательности с идентификатором UniProt P09326.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 758, где фрагмент CD48 характеризуется по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с аминокислотами 27-220 из амино-

кислотной последовательности с идентификатором UniProt P09326.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 726, где ABM3 представляет собой ABM на основе иммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 764, где ABM3 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 764, где ABM3 представляет собой антитело к CD2 или его антигенсвязывающий домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 765, где ABM3 представляет собой scFv.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 765, где ABM3 представляет собой Fab.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 768, где ABM3 представляет собой гетеродимер Fab.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 764-769, где ABM3 содержит последовательности CDR из CD2-1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 770, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из CD2-1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 770, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из hu1CD2-1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 770, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из hu2CD2-1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 770, где ABM3 содержит последовательности CDR из Medi 507.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 774, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из Medi 507.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 685-725, в которой ABM3 специфично связывается с TAA человека.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 776, где ABM3 представляет собой ABM на основе неиммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 777, где в случае, если TAA представляет собой рецептор, ABM3 содержит рецепторсвязывающий домен лиганда рецептора, и в случае, если TAA представляет собой лиганд, ABM3 содержит лигандсвязывающий домен рецептора лиганда.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 777, где ABM3 представляет собой домен Куница, аднексин, аффитело, дарпин, авимер, антикалин, липокалин, центирин, версатело, ноттин, аднектин, пронектин, аффитин/нанофитин, аффилин, атример/тетранектин, бициклический пептид, цистиновый узел, каркасную структуру Fn3, O-тело, Tn3, аффимер, BD, адгирон, дуокалин, альфатело, белок с повторами Armadillo, репетело или финомер.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 776, где ABM3 представляет собой ABM на основе иммуноглобулиновой каркасной структуры.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 780, где ABM3 представляет собой антитело, фрагмент антитела, scFv, dsFv, Fv, Fab, scFab, (Fab')2, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен или VHH-домен верблюдовых.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 781, где ABM3 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 781, где ABM3 представляет собой scFv.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 781, где ABM3 представляет собой Fab.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 784, где ABM3 представляет собой гетеродимер Fab.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 776-785, где TAA представляет собой TAA, экспрессирующийся на раковых B-клетках, которые представляют собой плазматические клетки B-клеточного происхождения.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 776-786, где TAA представляет собой TAA, экспрессирующийся на раковых B-клетках, которые не являются плазматическими клетками.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 776-787, где TAA выбран из BCMA, CD20, CD22, CD123, CD33, CLL1, CD138, CS1, CD38, CD133, FLT3, CD52, TNFRSF13C, TNFRSF13B, CXCR4, PD-L1, LY9, CD200, FCGR2B, CD21, CD23, CD24, CD40L, CD72, CD79a и CD79b.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой BCMA.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD22.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD123.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD33.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CLL1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD138.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CS1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD38.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD133.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой FLT3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD52.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой TNFRSF13C.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой TNFRSF13B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CXCR4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой PD-L1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой LY9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD200.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой FCGR2B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD21.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где TAA представляет собой CD23.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 788, где ABM3 содержит связывающую последовательность, представленную в таблице 16 или таблице 17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 810, которая содержит вариабельные участки тяжелой и/или легкой цепей любого из от BCMA-1 до BCMA-40, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-1, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-2, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-3, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-4, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-5, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-6, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-7, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-8, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последо-

вательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-9, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-10, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-11, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-12, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-13, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-14, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-15, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-16, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-17, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-18, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-19, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-20, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-21, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-22, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-23, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-24, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-25, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-26, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-27, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-28, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-29, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-30, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-31, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-32, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-33, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-34, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-35, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-36, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-37, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-38, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последовательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-39, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 811, где ABM3 содержит последо-

вательности вариабельных участков тяжелой и легкой цепей из BCMA-40, представленные в табл. 17A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 810, которая содержит последовательности CDR тяжелой и/или легкой цепей (определенные согласно Kabat) любого из от BCMA-1 до BCMA-40, представленные в табл. 17B и 17E.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 810, которая содержит последовательности CDR тяжелой и/или легкой цепей (определенные согласно Chothia) любого из от BCMA-1 до BCMA-40, представленные в табл. 17C и 17F.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 810, которая содержит последовательности CDR тяжелой и/или легкой цепей (определенные согласно комбинации нумерации последовательностей по Kabat и по Chothia) любого из от BCMA-1 до BCMA-40, представленные в табл. 17D и 17G.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-1.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-2.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-3.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-4.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-5.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-6.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-7.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-8.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-9.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-10.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-11.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-12.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-13.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-14.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-15.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-16.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-17.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-18.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-19.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-20.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-21.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-22.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-23.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-24.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-25.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3

содержит последовательности CDR из BCMA-26.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-27.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-28.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-29.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-30.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-31.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-32.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-33.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-34.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-35.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-36.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-37.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-38.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-39.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 852-854, где ABM3 содержит последовательности CDR из BCMA-40.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-894, которая содержит первый вариант Fc-участка и второй вариант Fc-участка, которые вместе образуют гетеродимер Fc.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368D/K370S : S364K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368E/K370S : S364K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены T411T/E360E/Q362E : D401K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены L368D 370S : S364/E357L.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены 370S : S364K/E357Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из стерических вариантов, перечисленных на фиг. 4 из WO 2014/110601 (воспроизведены в табл. 4).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из вариантов, перечисленных на фиг. 5 из WO 2014/110601 (воспроизведены в табл. 4).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены из любого из вариантов, перечисленных на фиг. 6 из WO 2014/110601 (воспроизведены в табл. 4).

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-904, где по меньшей мере один из Fc-участков содержит модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 905, где модификации, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, выбраны из табл. 3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя G236R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечи-

вающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S239G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S239K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S239Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S239R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя V266D.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S267K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S267R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя H268K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E269R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя 299R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя 299K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя K322A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A327G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A327L.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A327N.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A327Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя L328E.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя L328R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя P329A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя P329H.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя P329K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A330L.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя A330S/P331S.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя I332K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя I332R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя V266D/A327Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя V266D/P329K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя G236R/L328R.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечи-

вающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E233P/L234V/L235A/G236del/S239K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя E233P/L234V/L235A/G236del.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя S239K/S267K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя 267K/P329K.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя D265A/N297A/P329A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя D265N/N297D/P329G.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 906, где модификация, обеспечивающая получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, включает в себя D265E/N297Q/P329S.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 905-945, где оба варианта Fc-участка содержат модификацию, обеспечивающую получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-946, где по меньшей мере один из Fc-участков дополнительно содержит замены, обеспечивающие получение pI-варианта.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 947, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, выбраны из табл. 4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_ISO(-).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(-)_изостерический_A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(-)_изостерический_B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в PI_ISO(+RR).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_ISO(+).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_A.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_B.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_E269Q/E272Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_E269Q/E283Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_E2720/E283Q.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 948, где замены, обеспечивающие получение pI-варианта, включают в себя замены, присутствующие в pI_(+)_изостерический_E269Q.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-959, где первый и/или второй Fc-участок дополнительно содержит одну или несколько аминокислотных замен, выбранных из 434A, 434S, 428L, 308F, 259I, 428L/434S, 259I/308F, 436I/428L, 4361 или V/434S, 436V/428L, 252Y, 252Y/254T/256E, 259I/308F/428L, 236A, 239D, 239E, 332E, 332D, 239D/332E, 267D, 267E, 328F, 267E/328F, 236A/332E, 239D/332E/330Y, 239D, 332E/330L, 236R, 328R, 236R/328R, 236N/267E, 243L, 298A и 299T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-959, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 434A, 434S или 434V.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 961, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 428L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-962, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 308F.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-963, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 259I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-964, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 436I.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-965, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 252Y.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-966, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 254T.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-967, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 256E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-968, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 239D или 239E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-969, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 332E или 332D.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-970, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 267D или 267E.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-971, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 330L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-972, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 236R или 236N.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-973, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 328R.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-974, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 243L.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-975, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 298A.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 961-976, где первый и/или второй Fc-участки дополнительно содержат аминокислотную замену 299T.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 895, где:

первый и второй варианты Fc-участков содержат аминокислотные замены S364K/E357Q : L368D/K370S;

первый и/или второй варианты Fc-участков содержат модификации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами, и

первый и/или второй варианты Fc-участков содержат замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, обеспечивающие получение pI-варианта (pI_(-)_изостерический_A).

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 978, где первый вариант Fc-участка содержит модификации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 978-979, где второй вариант Fc-участка содержит модификации E233P/L234V/L235A/G236del/S267K, обеспечивающие получение варианта с устранением связывания с Fcγ-рецепторами.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 978-980, где первый вариант Fc-участка содержит замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, обеспечивающие получение pI-варианта (pI_(-)_изостерический_A).

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 978-981, где второй вариант Fc-участка содержит замены N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D, обеспечивающие получение pI-варианта (pI_(-)_изостерический_A).

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-982, где первый

или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1106.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-982, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 1106.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-982, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1106, модифицированную с помощью замен, перечисленных в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-982, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1106 с заменой в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, где одна или несколько замен необязательно представляют собой замены, перечисленные в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1107.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 1107.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1107, модифицированную с помощью замен, перечисленных в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1107 с заменой в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, где одна или несколько замен необязательно представляют собой замены, перечисленные в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1108.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 1108.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1108, модифицированную с помощью замен, перечисленных в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-986, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1108 с заменой в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, где одна или несколько замен необязательно представляют собой замены, перечисленные в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-994, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 90% идентична SEQ ID NO: 1109.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-994, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 95% идентична SEQ ID NO: 1109.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-994, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1109, модифицированную с помощью замен, перечисленных в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 895-994, где первый или второй варианты Fc-участка содержат аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1109 с заменой в 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из положений 233, 234, 235, 236, 237, 239, 265, 266, 267, 268, 269, 297, 299, 322, 327, 328, 329, 330, 331 и 332, где одна или несколько замен необязательно представляют собой замены, перечисленные в любом из вариантов осуществления 896-982.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-894, которая содержит Fc-домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 999, где Fc-домен представляет собой гетеродимер Fc.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1000, где гетеродимер Fc содержит любую из модификаций Fc, представленных в табл. 4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1000, где гетеродимер Fc содержит

модификации типа "выступ во впадину" ("KIH").

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1000-1002, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 1 - Fc 150.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 1 - Fc 5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 6 - Fc 10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 11 - Fc 15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 16 - Fc 20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 21 - Fc 25.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 26 - Fc 30.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 31 - Fc 35.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 36 - Fc 40.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 41 - Fc 45.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 46 - Fc 50.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 51 - Fc 55.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 56 - Fc 60.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 61 - Fc 65.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 66 - Fc 70.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 71 - Fc 75.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 76 - Fc 80.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 81 - Fc 85.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 86 - Fc 90.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 91 - Fc 95.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 96 - Fc 100.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 101 - Fc 105.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 106 - Fc 110.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 111 - Fc 115.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 116 - Fc 120.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 121 - Fc 125.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 126 - Fc 130.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 131 - Fc 135.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 136 - Fc 140.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по меньшей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 141 - Fc 145.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1003, которая содержит по мень-

шей мере одну из модификаций Fc, обозначенных как Fc 146 - Fc 150.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 999-1033, где Fc-домен характеризуется измененной эффекторной функцией.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1034, где Fc-домен характеризуется измененным связыванием с одним или несколькими Fc-рецепторами.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1035, где один или несколько Fc-рецепторов включают в себя FcRN.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1035 или варианту осуществления 1036, где один или несколько Fc-рецепторов включают в себя лейкоцитарные рецепторы.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 999-1037, где Fc характеризуется модифицированной архитектурой дисульфидных связей.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 999-1038, где Fc характеризуется измененными паттернами гликозилирования.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 999-1039, где Fc содержит шарнирный участок.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1040, где шарнирный участок включает в себя любой из шарнирных участков, описанных в разделе 7.4.2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H6.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H7.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H8.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H11.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H12.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H13.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H14.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H16.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H18.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H19.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1041, где шарнирный участок содержит аминокислотную последовательность шарнирного участка, обозначенного как H21.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-1062, которая содержит по меньшей мере один scFv-домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1063, где по меньшей мере один

scFv содержит линкер, соединяющий VH- и VL-домены.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1064, где длина линкера составляет 5-25 аминокислот.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1065, где длина линкера составляет 12-20 аминокислот.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1064-1066, где линкер представляет собой заряженный линкер и/или гибкий линкер.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1064-1067, где линкер выбран из любого из линкеров L1-L54.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L6.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L7.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L8.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L11.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L12.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L13.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L14.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L16.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L18.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L19.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L21.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L22.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L23.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L24.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L25.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L26.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок со-

держит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L27.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L28.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L29.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L30.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L31.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L32.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L33.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L34.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L35.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L36.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L37.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L38.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L39.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L40.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L41.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L42.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L43.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L44.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L45.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L46.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L47.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L48.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L49.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L50.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L51.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L52.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L53.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L54.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-1122, которая содержит по меньшей мере один Fab-домен.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1123, где по меньшей мере один Fab-домен содержит любые из модификаций, обеспечивающих гетеродимеризацию Fab, представленных в таблице 2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F6.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1124, где по меньшей мере один Fab-домен содержит модификации, обеспечивающие гетеродимеризацию Fab, обозначенные как F7.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 16-1131, которая содержит по меньшей мере два ABM, ABM и цепь ABM или две цепи ABM, соединенные друг с другом посредством линкера.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1132, где длина линкера составляет 5-25 аминокислот.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1133, где длина линкера составляет 12-20 аминокислот.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1132-1134, где линкер представляет собой заряженный линкер и/или гибкий линкер.

CD19-связывающая молекула согласно любому из вариантов осуществления 1132-1135, где линкер выбран из любого из линкеров L1-L54.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L1.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L2.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L3.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L4.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L5.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L6.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L7.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L8.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L9.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L10.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L11.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L12.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L13.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L14.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L15.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L16.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L17.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L18.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L19.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок со-

держит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L20.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L21.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L22.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L23.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L24.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L25.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L26.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L27.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L28.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L29.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L30.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L31.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L32.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L33.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L34.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L35.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L36.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L37.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L38.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L39.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L40.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L41.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L42.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L43.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L44.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L45.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L46.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L47.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L48.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L49.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L50.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок со-

держит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L51.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L52.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1068, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L53.

CD19-связывающая молекула согласно варианту осуществления 1136, где линкерный участок содержит аминокислотную последовательность линкера, обозначенного как L54.

Конъюгат, содержащий (a) CD19-связывающую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 1-1190 и (b) средство.

Конъюгат согласно варианту осуществления 1191, где средство представляет собой терапевтическое средство, диагностическое средство, маскирующий фрагмент, расщепляемый фрагмент, стабилизирующее средство или любую их комбинацию.

Конъюгат согласно варианту осуществления 1191, где средство представляет собой любое из средств, описанных в разделе 7.11.

Конъюгат согласно варианту осуществления 1191, где средство представляет собой любое из средств, описанных в разделе 7.12.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с радионуклидом.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с алкилирующим средством.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором топоизомеразы, который необязательно представляет собой ингибитор топоизомеразы I или ингибитор топоизомеразы II.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована со средством, повреждающим ДНК.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ДНК-интеркалирующим средством, необязательно средством, связывающимся с бороздкой, таким как средство, связывающееся с малой бороздкой.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с антиметаболитом РНК/ДНК.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором киназы.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором синтеза белка.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором деацетилаз гистонов (HDAC).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором митохондрий, который необязательно представляет собой ингибитор реакции переноса фосфорильной группы в митохондриях.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с антимитотическим средством.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с майтанзиноидом.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором кинезина.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором кинезиноподобного белка KIF11.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором V-АТРазы (H+-АТРазы вакуолярного типа).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с проапоптотическим средством.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором Bcl2 (белка 2 В-клеточной лимфомы).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором MCL1 (белка 1 миелоидноклеточного лейкоза).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором HSP90 (белка теплового шока 90).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором IAP (ингибитора апоптоза).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором mTOR (механистической мишени рапамицина).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая моле-

кула конъюгирована со стабилизатором микротрубочек.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с дестабилизатором микротрубочек.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ауристатином.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с доластатином.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с MetAP (метионинаминопептидазой).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CRM1 (белка 1 поддержания структуры хромосом).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором DPPIV (дипептидилпептидазы IV).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором протеасом.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором синтеза белка.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CDK2 (циклинзависимой киназы 2).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором CDK9 (циклинзависимой киназы 9).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором РНК-полимеразы.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1194, где CD19-связывающая молекула конъюгирована с ингибитором DHFR (дигидрофолатредуктазы).

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1228, где средство присоединено к ТВМ с помощью линкера, который необязательно представляет собой расщепляемый линкер или нерасщепляемый линкер, например, линкер, описанный в разделе 7.12.2.

Конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1229, который содержит CD19-связывающую молекулу.

Фармацевтическая композиция, содержащая (a) CD19-связывающую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 1-1190 или конъюгат согласно любому из вариантов осуществления 1191-1230 и (b) вспомогательное вещество.

Способ лечения субъекта с заболеванием или нарушением, ассоциированным с CD19, включающий введение субъекту эффективного количества CD19-связывающей молекулы согласно любому из вариантов осуществления 1-1190, конъюгата согласно любому из вариантов осуществления 1191-1230 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 1231.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение, ассоциированное с CD19, представляет собой рак.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение представляет собой новообразование из плазматических клеток.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование, которое характеризуется экспрессией CD19 на клеточной поверхности.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение представляет собой неходжкинскую лимфому.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение представляет собой лимфому Беркитта.

Способ согласно варианту осуществления 1232, где заболевание или нарушение, ассоциированное с CD19, представляет собой аутоиммунное или воспалительное нарушение.

Способ согласно любому из вариантов осуществления 1232-1239, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного средства.

Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот, кодирующие CD19-связывающую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 1-1190.

Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот согласно варианту осуществления 1241, которая представляет собой ДНК (которые представляют собой ДНК).

Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот согласно варианту осуществления 1242, которые представлены в форме одного или нескольких векторов, необязательно векторов экспрессии.

Нуклеиновая кислота или совокупность нуклеиновых кислот согласно варианту осуществления

1241, которая представляет собой мРНК (которые представляют собой мРНК).

Клетка, сконструированная для экспрессии CD19-связывающей молекулы согласно любому из вариантов осуществления 1-1190.

Клетка, трансфицированная одним или несколькими векторами экспрессии, содержащими одну или несколько последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих CD19-связывающую молекулу согласно любому из вариантов осуществления 1-1190, под контролем одного или нескольких промоторов.

Клетка согласно варианту осуществления 1245 или варианту осуществления 1246, где экспрессия CD19-связывающей молекулы находится под контролем индуцируемого промотора.

Клетка согласно любому из вариантов осуществления 1245-1247, где CD19-связывающая молекула продуцируется в секретируемой форме.

Способ получения CD19-связывающей молекулы, включающий:

культивирование клетки согласно любому из вариантов осуществления 1245-1248 в условиях, в которых экспрессируется CD19-связывающая молекула; и

извлечение CD19-связывающей молекулы из культуры клеток.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие документы, цитируемые в настоящей заявке, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой документ были отдельно указаны как включенные посредством ссылки для всех целей. В случае наличия любых несоответствий между идеями одного или нескольких литературных источников, включенных в данный документ, и настоящего изобретения предполагается, что следует руководствоваться идеями настоящего описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Триспецифическая CD19-связывающая молекула, которая специфично связывается с CD19 человека, содержащая:

(a) антигенсвязывающий модуль 1 (ABM1), который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается специфично с CD19;

(b) антигенсвязывающий модуль 2 (ABM2), который представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и специфично связывается с компонентом Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR) человека, где компонентом комплекса TCR является CD3; и

(c) антигенсвязывающий модуль 3 (ABM3), где ABM3 специфично связывается с CD2 человека,

где триспецифическая CD19-связывающая молекула содержит CD19-связывающие последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

a) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, соответственно, согласно комбинированному определению CDR, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16, соответственно, согласно комбинированному определению CDR;

b) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6, соответственно, согласно определению CDR по Kabat, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19, соответственно, согласно определению CDR по Kabat;

c) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8 и SEQ ID NO: 9, соответственно, согласно определению CDR по Chothia, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 и SEQ ID NO: 22, соответственно, согласно определению CDR по Chothia; или

d) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 и SEQ ID NO: 12, соответственно, согласно определению CDR по IMGT, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющих аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 25, соответственно, согласно определению CDR по IMGT.

2. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по п.1, которая содержит CD19-связывающие последовательности, которые содержат VH, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и/или которая содержит VL, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

3. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по п.1 или 2, где ABM1 представляет собой Fab.

4. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.1-3, где ABM2 представляет собой scFv.

5. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.1-4, где ABM2 включает любой из наборов последовательностей CDR согласно определению по Kabat, выбранный из группы, состоящей из

1) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 212 и SEQ ID NO: 236 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокис-

лотные последовательности SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 237 соответственно;

2) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 214 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

3) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 216 и SEQ ID NO: 240 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 217 и SEQ ID NO: 241 соответственно;

4) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 212 и SEQ ID NO: 236 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 218 и SEQ ID NO: 242 соответственно;

5) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 236 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 237 соответственно;

6) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 220 и SEQ ID NO: 243 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 221 и SEQ ID NO: 244 соответственно;

7) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 222 и SEQ ID NO: 245 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

8) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 246 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 224 и SEQ ID NO: 247 соответственно;

9) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 214 и SEQ ID NO: 248 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 224 и SEQ ID NO: 247 соответственно;

10) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

11) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 249 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

12) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 219 и SEQ ID NO: 251 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 237 соответственно;

13) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 225 и SEQ ID NO: 252 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 253 соответственно;

14) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 227 и SEQ ID NO: 249 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

15) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 254 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

16) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 255 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

17) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 256 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

18) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 249 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

19) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

20) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

21) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 228 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

22) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194,

SEQ ID NO: 229 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

23) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

24) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 249 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

25) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 257 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

26) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 258 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

27) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

28) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

29) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 231 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

30) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 232 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

31) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 233 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

32) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

33) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 259 соответственно;

34) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 соответственно;

35) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

36) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

37) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 227 и SEQ ID NO: 249 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

38) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 223 и SEQ ID NO: 256 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

39) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 227 и SEQ ID NO: 256 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно;

40) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 235 и SEQ ID NO: 238 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно; и

41) CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 214 и SEQ ID NO: 260 соответственно, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 239 соответственно.

6. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.1-5, где ABM3 представляет собой фрагмент CD58, где фрагмент CD58 содержит последовательности, выбранные из группы, состоящей из:

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 322,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 323,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 324,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 325,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 326,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 327,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 328,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 329,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 330,
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 331 и
аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 332.

7. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по п.6, где фрагмент CD58 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) триспецифическую CD19-связывающую молекулу по любому из пп.1-7 и (b) вспомогательное вещество.

9. Способ лечения субъекта с заболеванием или нарушением, ассоциированным с CD 19, включающий введение субъекту эффективного количества триспецифической CD19-связывающей молекулы по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.8.

10. Способ по п.9, где заболевание или нарушение, ассоциированное с CD19, представляет собой рак.

11. Способ по п.9, где заболевание или нарушение представляет собой B-клеточное злокачественное новообразование, которое характеризуется экспрессией CD19 на клеточной поверхности.

12. Способ по п.9, где заболевание или нарушение, ассоциированное с CD19, представляет собой аутоиммунное или воспалительное нарушение.

13. Способ по любому из пп.9-12, дополнительно включающий введение субъекту по меньшей мере одного дополнительного средства.

14. Нуклеиновая кислота, кодирующая триспецифическую CD19-связывающую молекулу по любому из пп.1-7.

15. Клетка, генетически сконструированная для экспрессии триспецифической CD19-связывающей молекулы по любому из пп.1-7.

16. Способ получения триспецифической CD19-связывающей молекулы, включающий:

(a) культивирование клетки по п.15 в условиях, в которых экспрессируется триспецифическая CD19-связывающая молекула; и

(b) извлечение триспецифической CD19-связывающей молекулы из культуры клеток.

17. Триспецифическая CD19-связывающая молекула, содержащая:

(a) антигенсвязывающий модуль 1 (ABM1), который представляет собой Fab, который специфично связывается с CD19 и содержит CDR-H1, CDR-H2 и CDR-H3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6, соответственно, согласно определению CDR по Kabat, и CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, имеющие аминокислотные последовательности под SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19, соответственно, согласно определению CDR по Kabat;

(b) антигенсвязывающий модуль 2 (ABM2), который специфично связывается с компонентом T-клеточного рецепторного комплекса (TCR) человека, где компонентом комплекса TCR является CD3, где ABM2 представляет собой антитело к CD3 или его антигенсвязывающий домен, и где ABM2 содержит вариабельные последовательности тяжелой и легкой цепи SEQ ID NO: 172 и 173 соответственно;

(c) антигенсвязывающий модуль 3 (ABM3), который специфично связывается с CD2 человека, и

(d) которая содержит Fc-домен.

18. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по п.17, в которой Fab содержит VH, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, и VL, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

19. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по п.17 или 18, где антитело к CD3 или его антигенсвязывающий домен представлены в форме scFv.

20. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.17-19, где ABM3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327.

21. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.17-20, в которой Fc-домен содержит первый вариант Fc-участка и второй вариант Fc-участка, которые вместе образуют гетеродимер Fc.

22. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.17-21, где Fc-домен представляет собой Fc-домен IgG1 человека, который содержит:

(a) первый CH3-домен, содержащий модификацию T366W; и

(b) второй CH3-домен, который гетеродимеризуется с первым CH3-доменом и содержит модификации T366S, L368A и Y407V.

23. Триспецифическая CD19-связывающая молекула по любому из пп.17-22, где Fc-домен включает

в себя Fc-домен IgG1 человека, модифицированный посредством замены остатка аспартата в положении 265 на остаток аланина, остатка аспарагина в положении 297 на остаток аланина и остатка пролина в положении 329 на остаток аланина (D265A/N297A/P329A).

24. Триспецифическая CD19-связывающая молекула, содержащая:

(a) тяжелую цепь первого полуантитела, аминокислотная последовательность которой содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 758 и последовательность Fc;

(b) легкую цепь первого полуантитела, аминокислотная последовательность которой содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 759;

(c) второе полуантитело, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 760 и последовательность Fc.

25. Триспецифическая CD19-связывающая молекула, содержащая:

(a) первый полипептид тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1077;

(b) второй полипептид легкой цепи, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 759; и

(c) третий полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1078 или SEQ ID NO: 1086.

26. Триспецифическая CD19-связывающая молекула, содержащая:

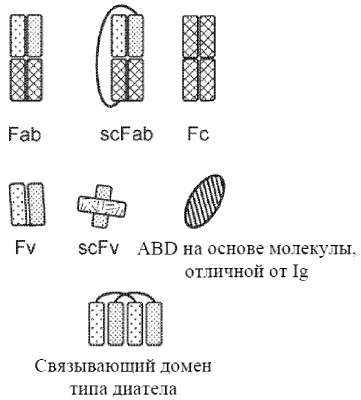
(a) первый полипептид тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1077;

(b) второй полипептид легкой цепи, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 759; и

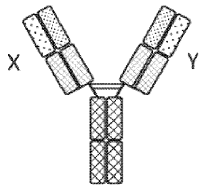
(c) третий полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1086.

27. Комбинация для лечения субъекта с заболеванием или нарушением, ассоциированным с CD19, содержащая триспецифическую CD19-связывающую молекулу по любому из пп.17-26 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

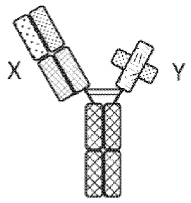
28. Фармацевтическая композиция, содержащая (a) триспецифическую CD19-связывающую молекулу по любому из пп.17-26 или комбинацию по п.27 и (b) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.



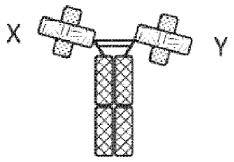
Фиг. 1A



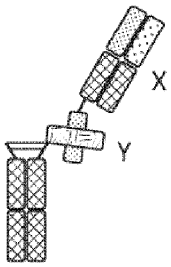
Фиг. 1B



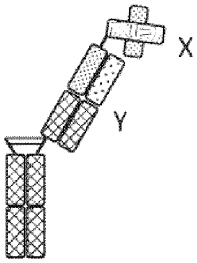
Фиг. 1C



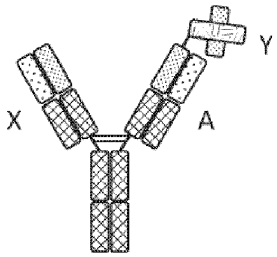
Фиг. 1D



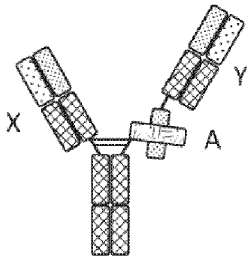
Фиг. 1E



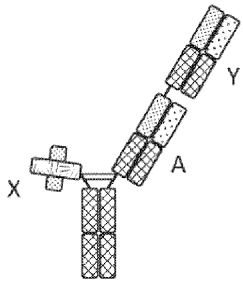
Фиг. 1F



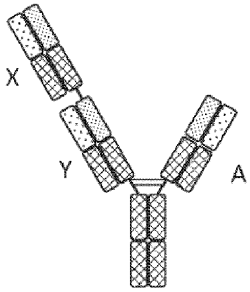
Фиг. 1G



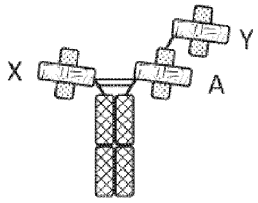
Фиг. 1H



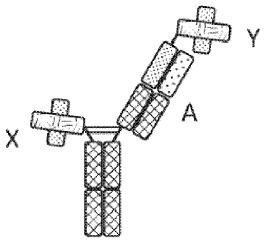
Фиг. 1I



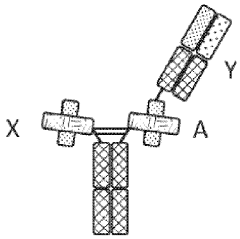
Фиг. 1J



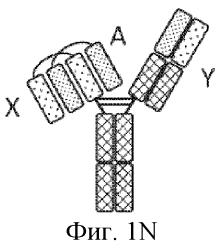
Фиг. 1K



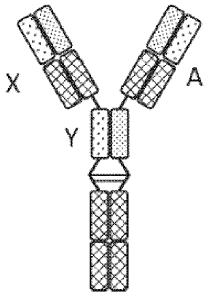
Фиг. 1L



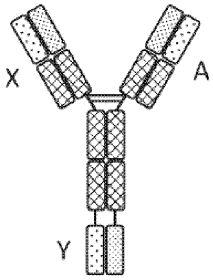
Фиг. 1M



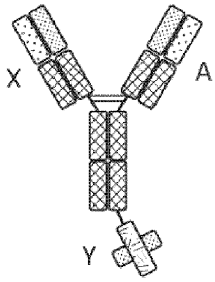
Фиг. 1N



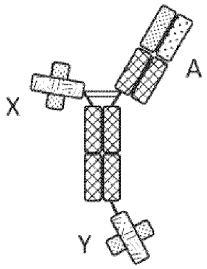
Фиг. 1O



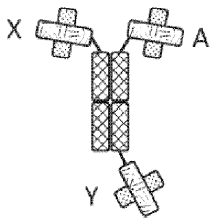
Фиг. 1P



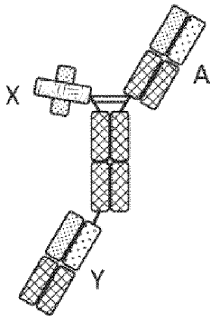
Фиг. 1Q



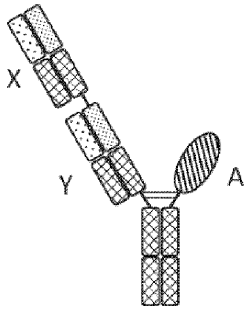
Фиг. 1R



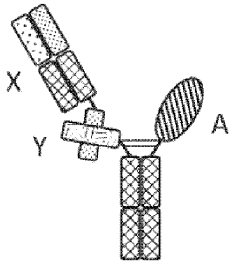
Фиг. 1S



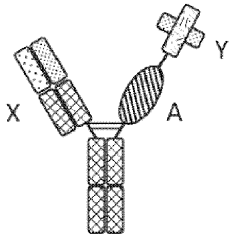
Фиг. 1T



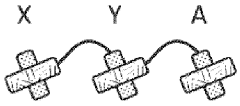
Фиг. 1U



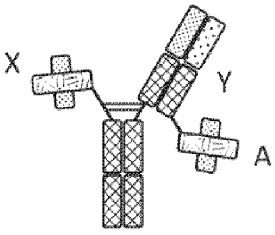
Фиг. 1V



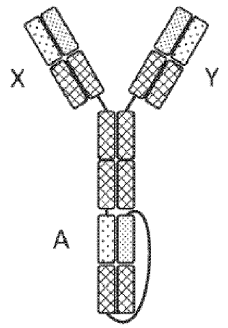
Фиг. 1W



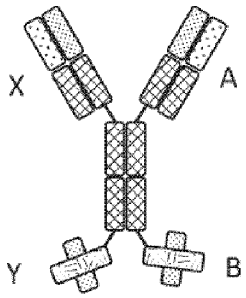
Фиг. 1X



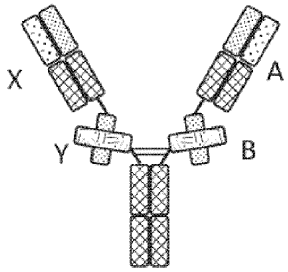
Фиг. 1Y



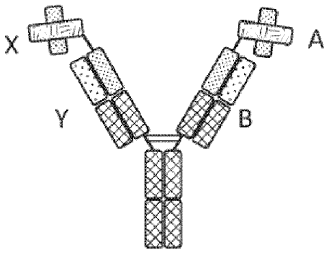
Фиг. 1Z



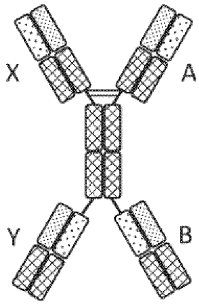
Фиг. 1AA



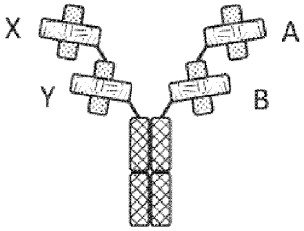
Фиг. 1AB



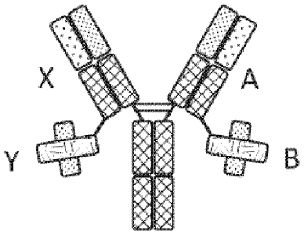
Фиг. 1AC



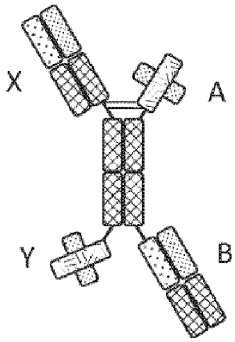
Фиг. 1AD



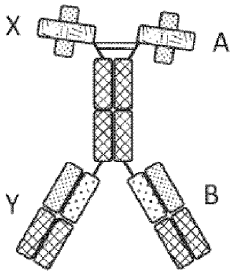
Фиг. 1AE



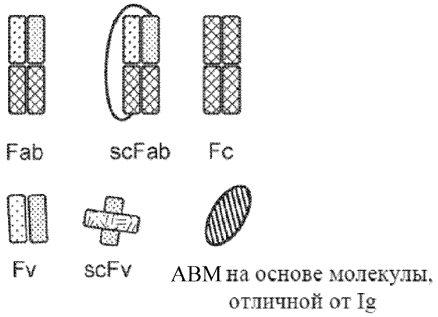
Фиг. 1AF



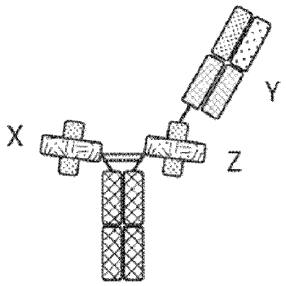
Фиг. 1AG



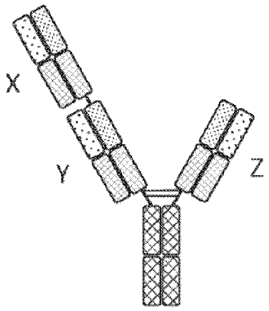
Фиг. 1AH



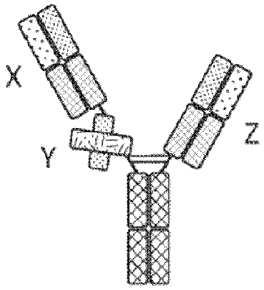
Фиг. 2A



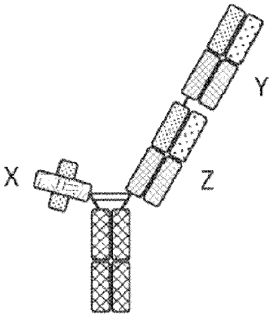
Фиг. 2B



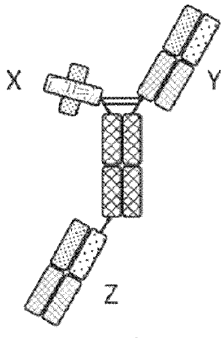
Фиг. 2C



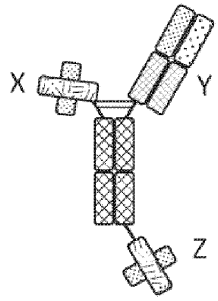
Фиг. 2D



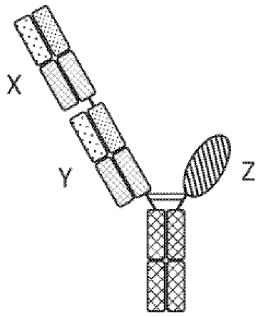
Фиг. 2E



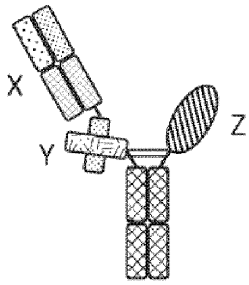
Фиг. 2F



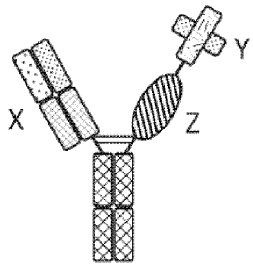
Фиг. 2G



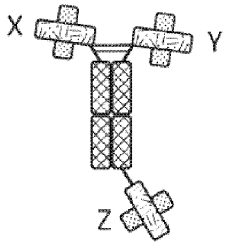
Фиг. 2H



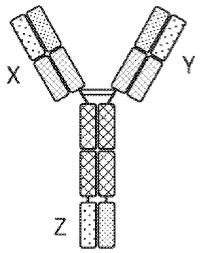
Фиг. 2I



Фиг. 2J

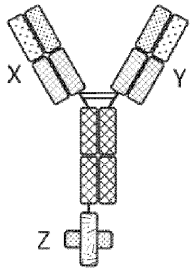


Фиг. 2K

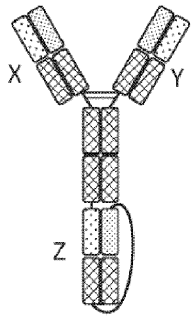


Фиг. 2L

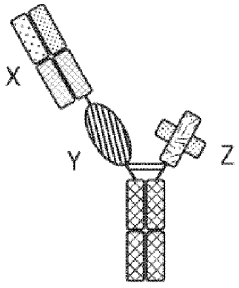
Фиг. 2M



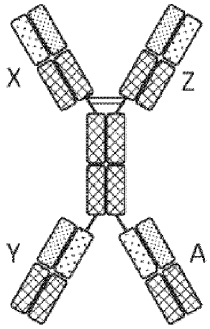
Фиг. 2N



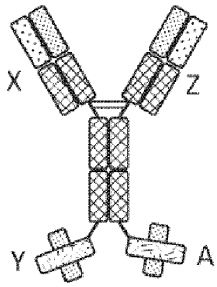
Фиг. 2O



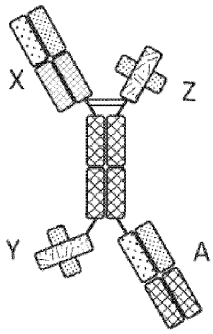
Фиг. 2P



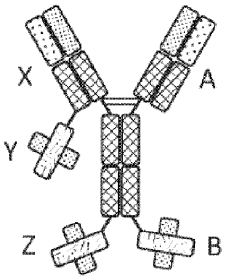
Фиг. 2Q



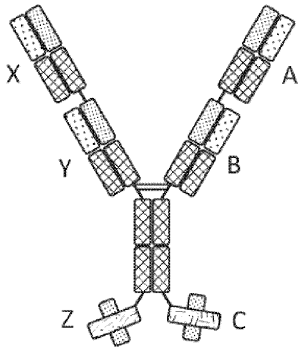
Фиг. 2R



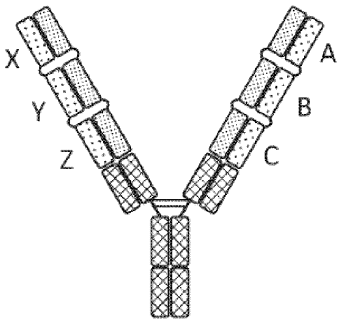
Фиг. 2S



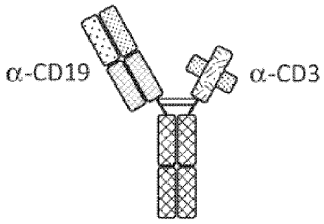
Фиг. 2T



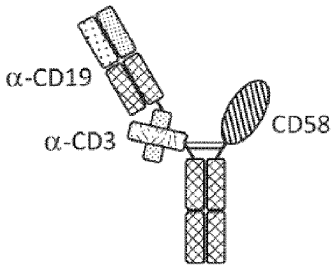
Фиг. 2U



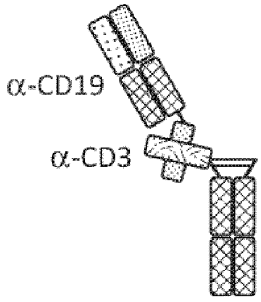
Фиг. 2V



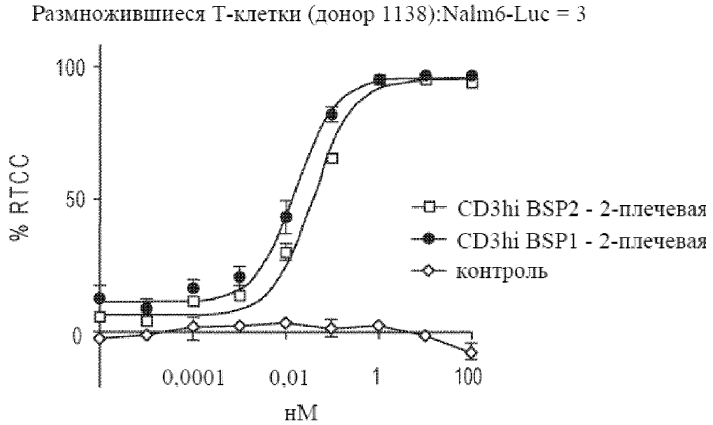
Фиг. 3A



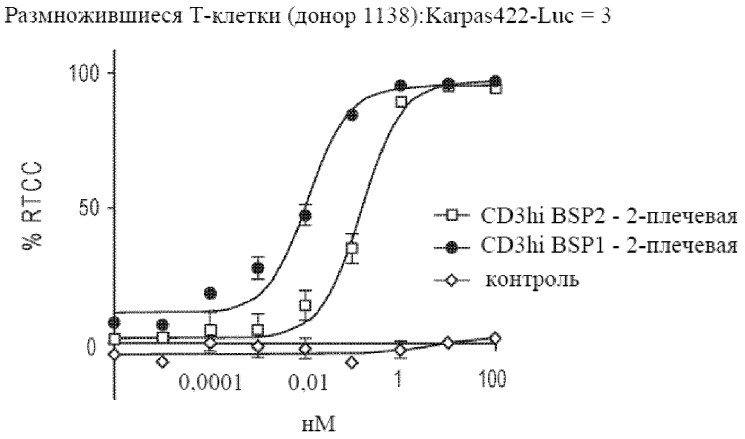
Фиг. 3B



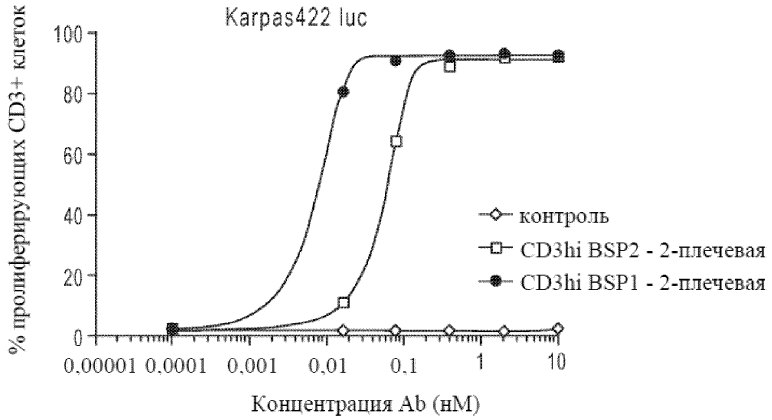
Фиг. 3C



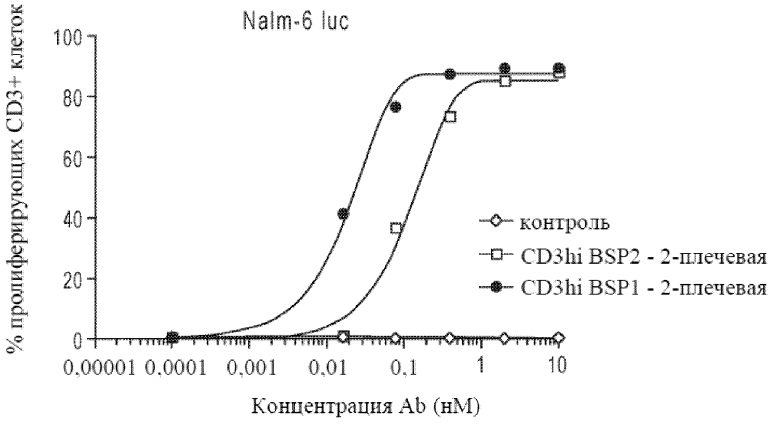
Фиг. 4A



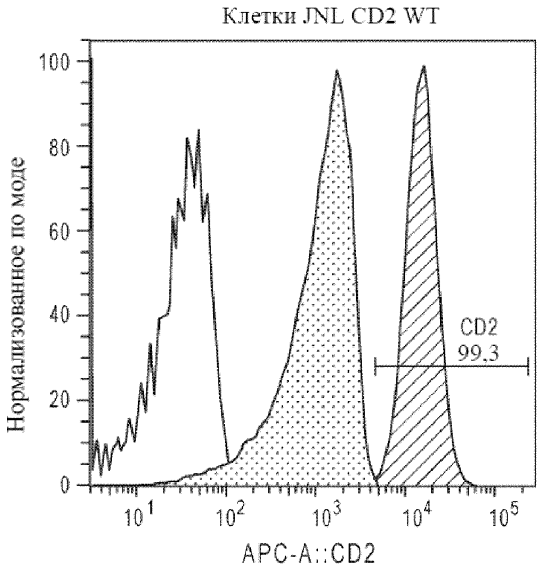
Фиг. 4B



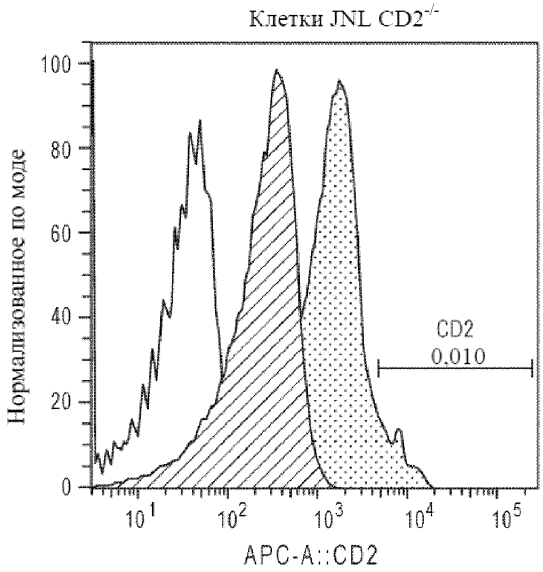
Фиг. 5A



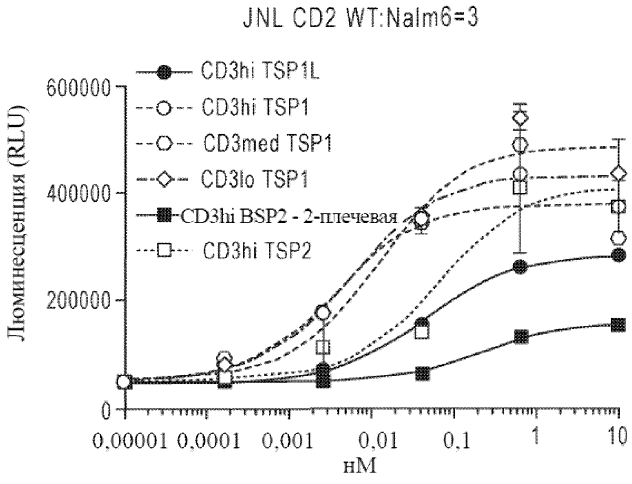
Фиг. 5B



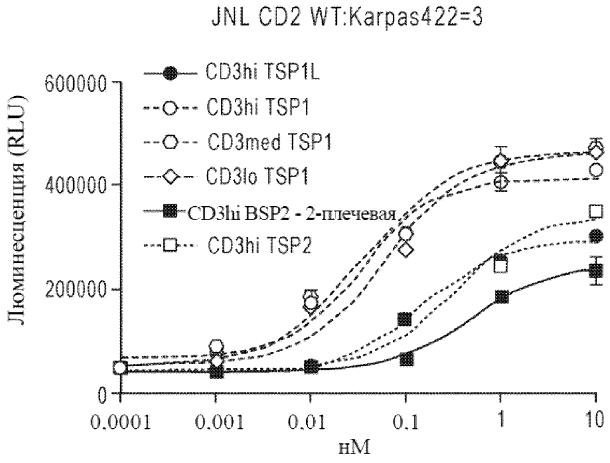
Фиг. 6A



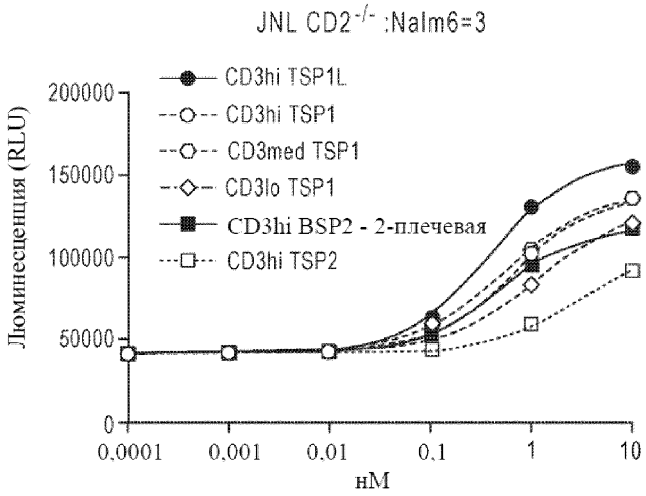
Фиг. 6B



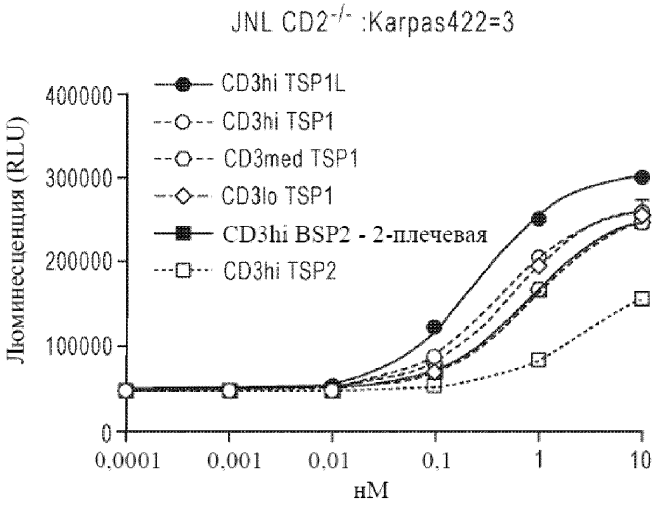
Фиг. 6C



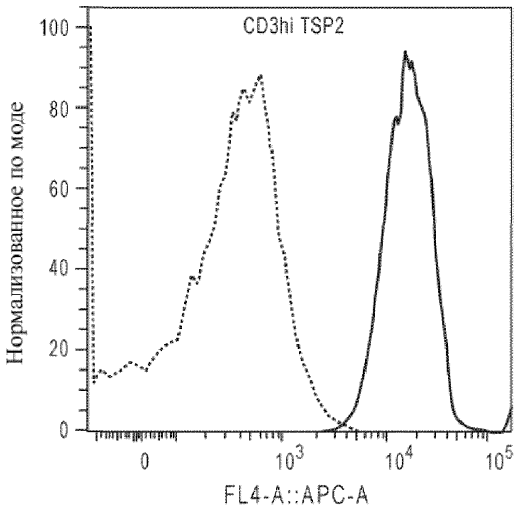
Фиг. 6D



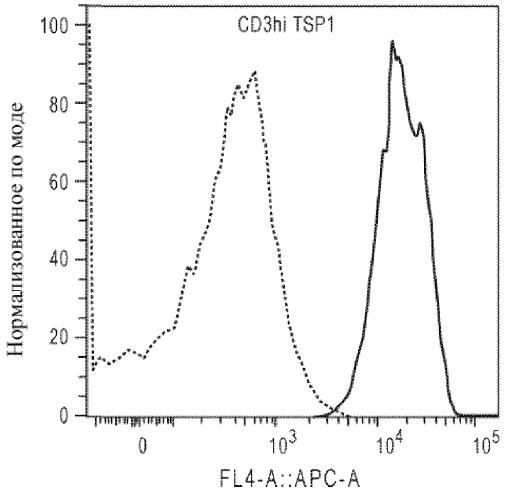
Фиг. 6E



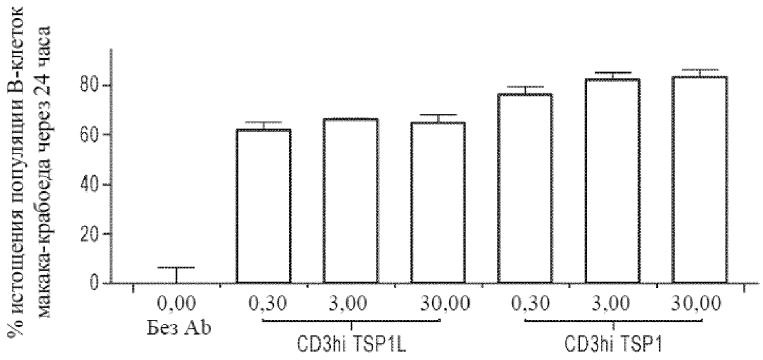
Фиг. 6F



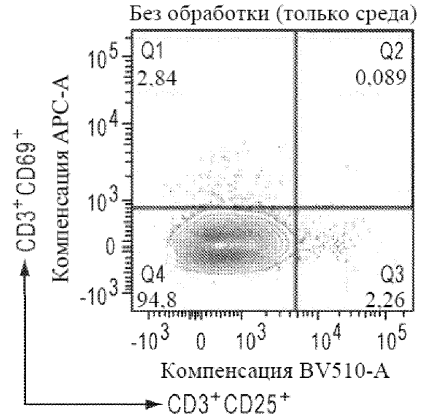
Фиг. 7A



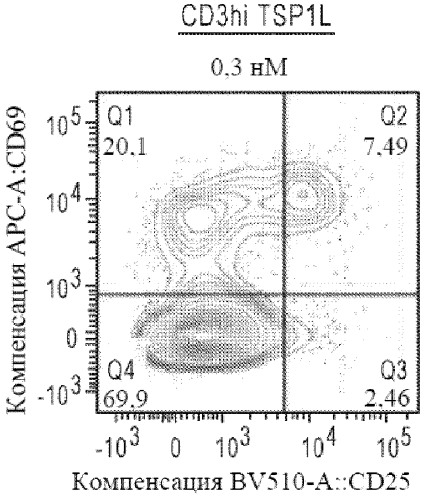
Фиг. 7B



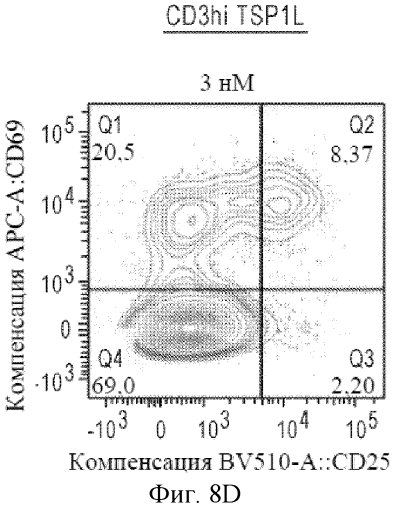
Фиг. 8A



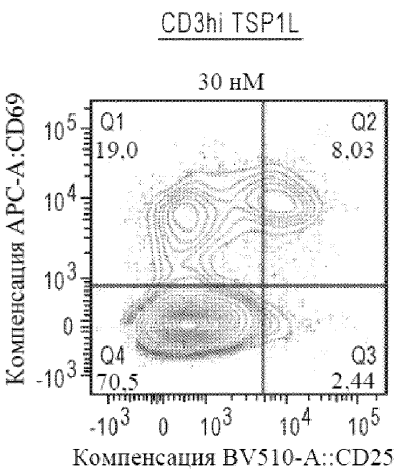
Фиг. 8B



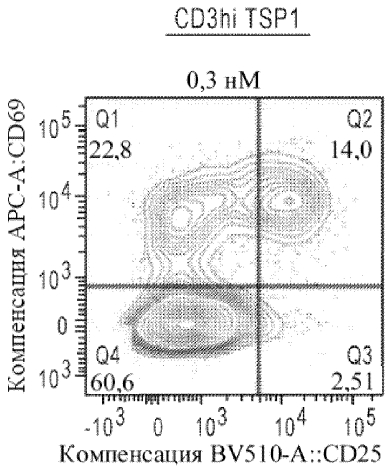
Фиг. 8C



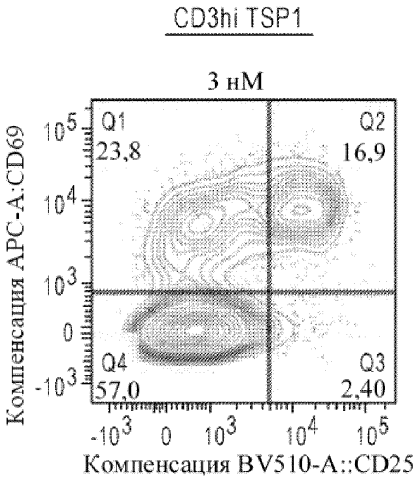
Фиг. 8D



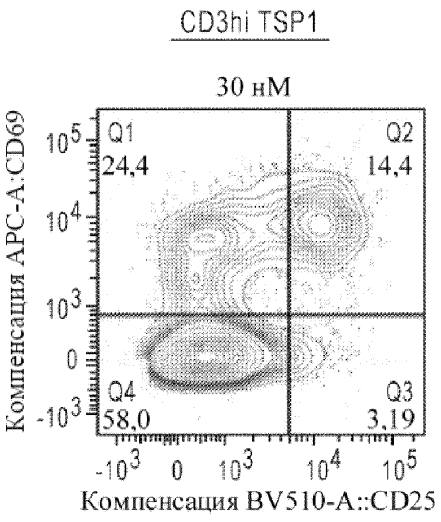
Фиг. 8E



Фиг. 8F

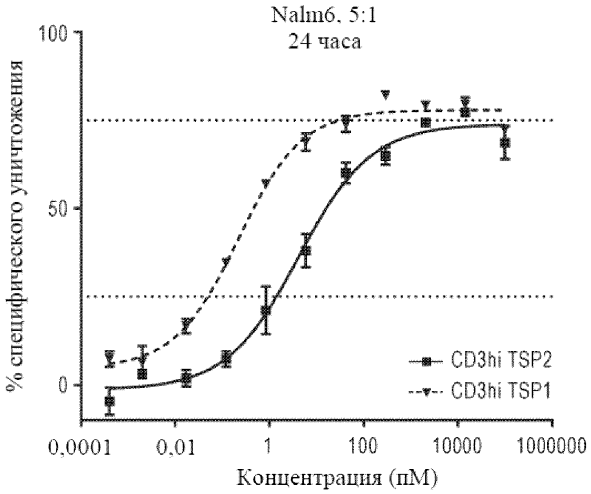


Фиг. 8G

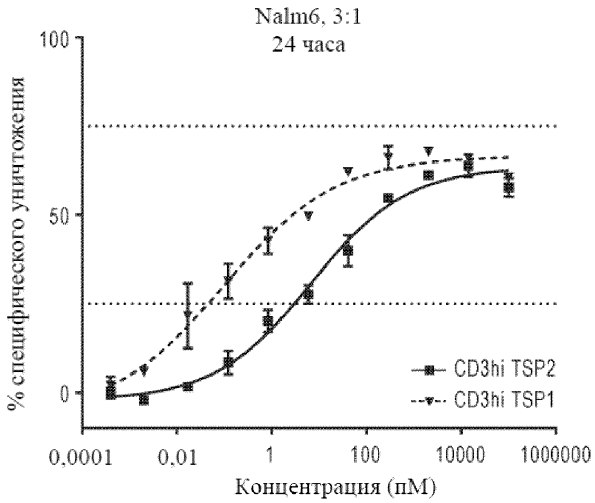


Фиг. 8H

Донор HHU20140811

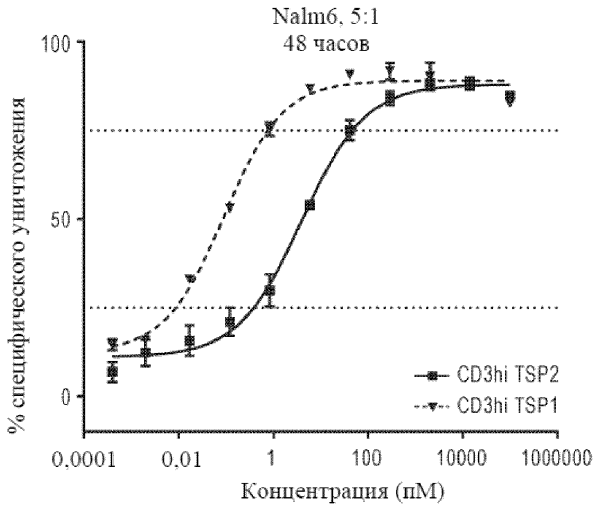


Фиг. 9A

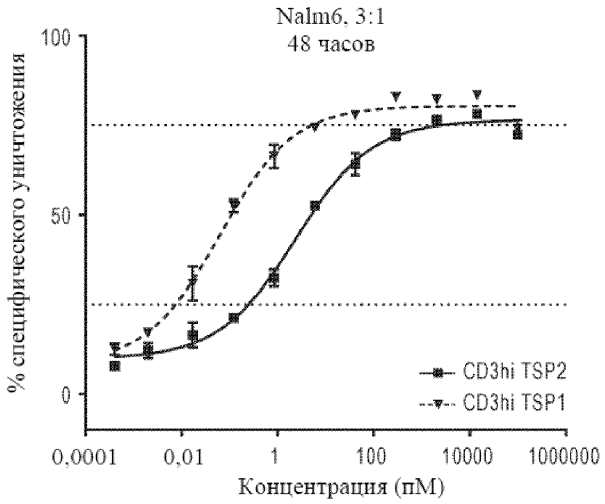


Фиг. 9B

Донор HHU20140811

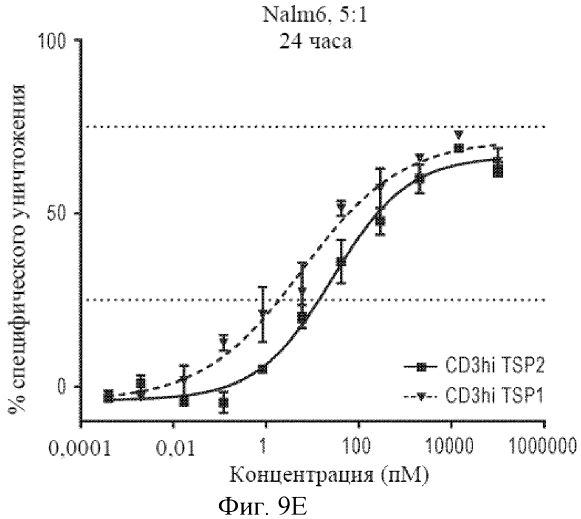


Фиг. 9C

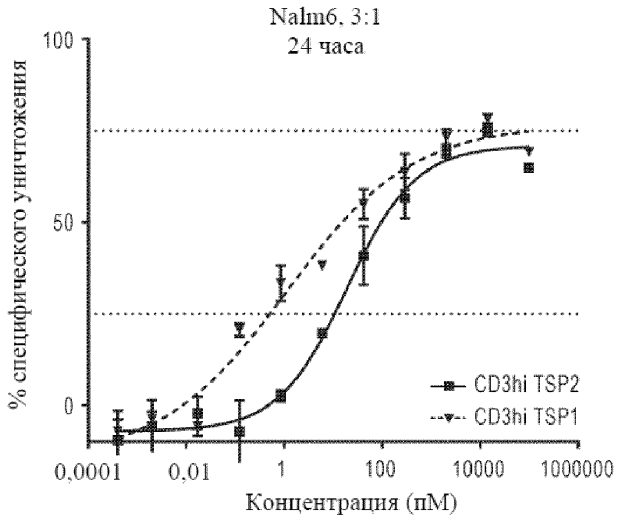


Фиг. 9D

Донор 198760

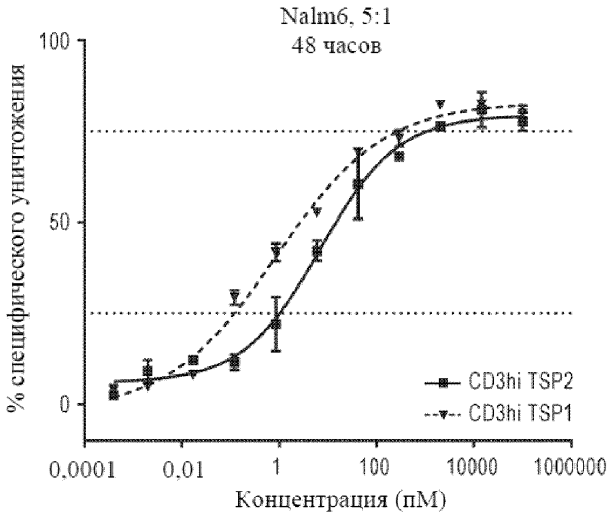


Фиг. 9E

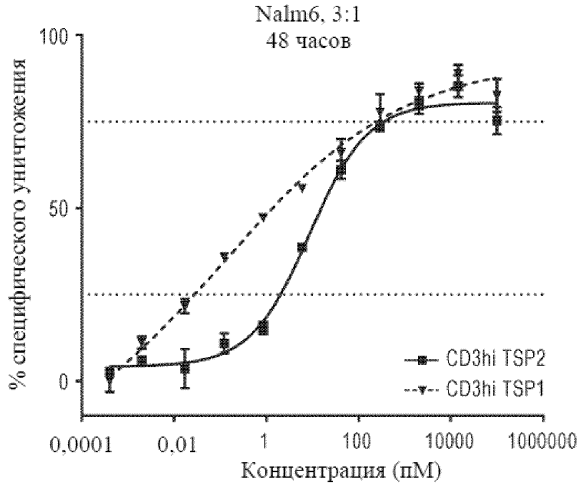


Фиг. 9F

Донор 198760

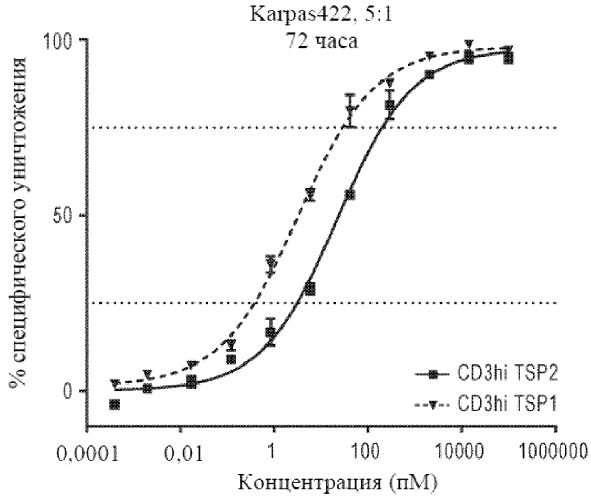


Фиг. 9G

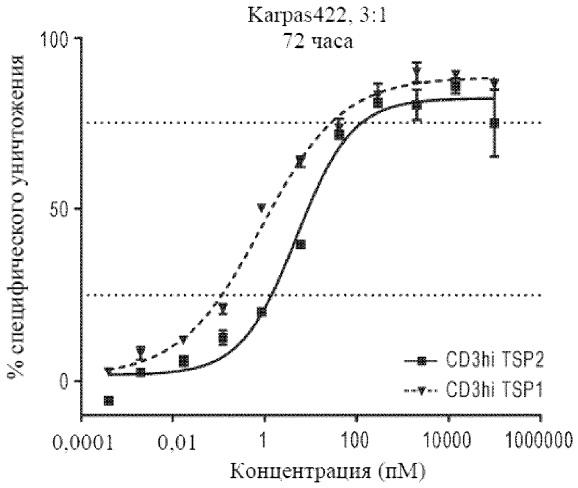


Фиг. 9H

Донор HHU20140811

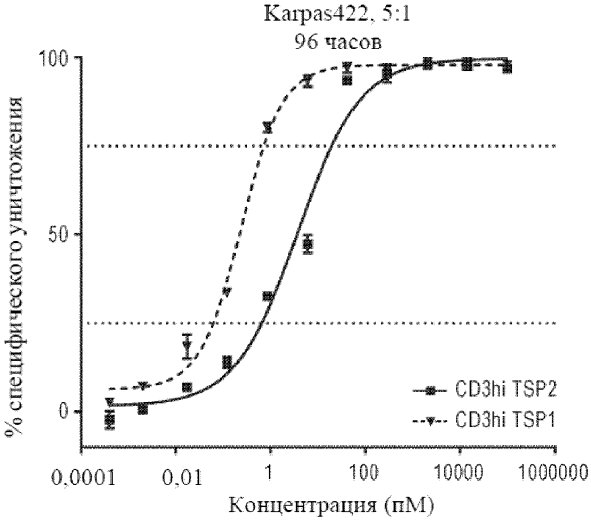


Фиг. 9I

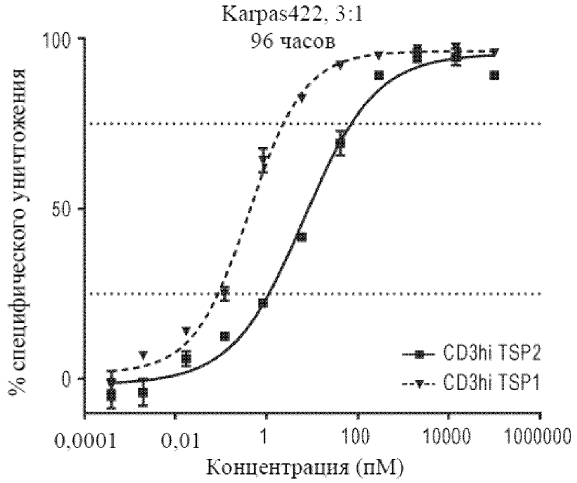


Фиг. 9J

Донор HHU20140811

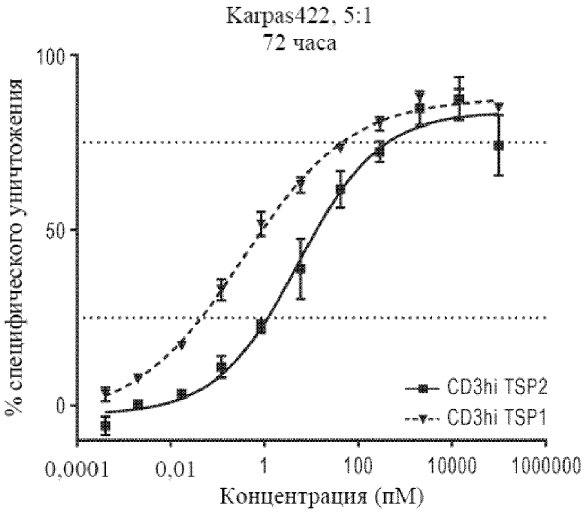


Фиг. 9K

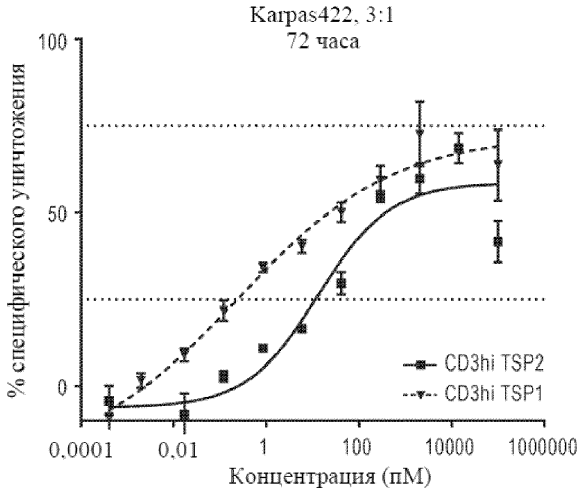


Фиг. 9L

Донор 198760

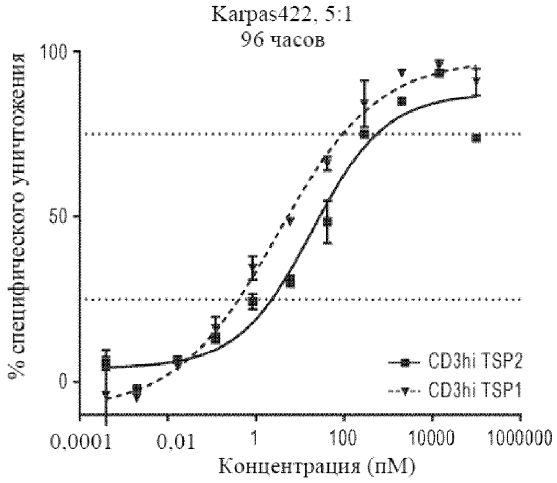


Фиг. 9M

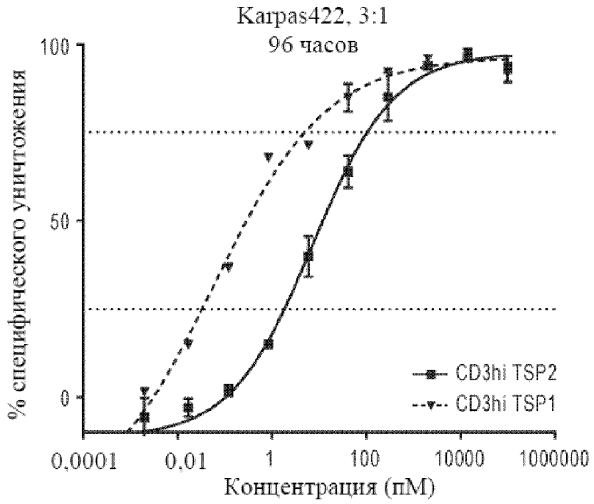


Фиг. 9N

Донор 198760

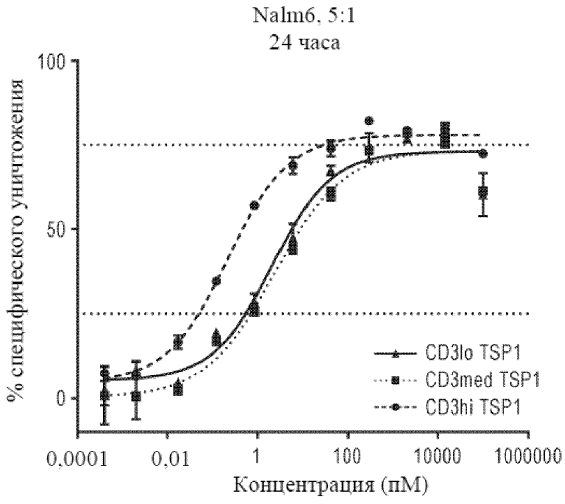


Фиг. 9O

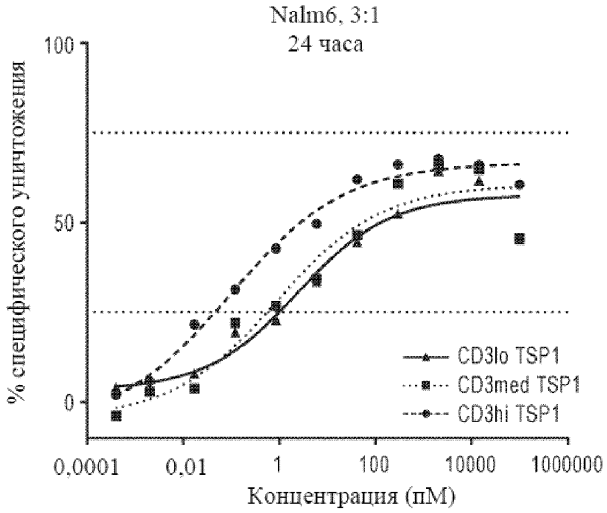


Фиг. 9P

Донор HHU20140811

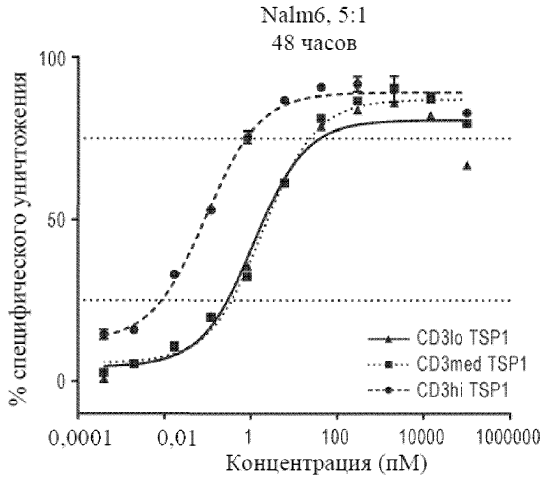


Фиг. 10A

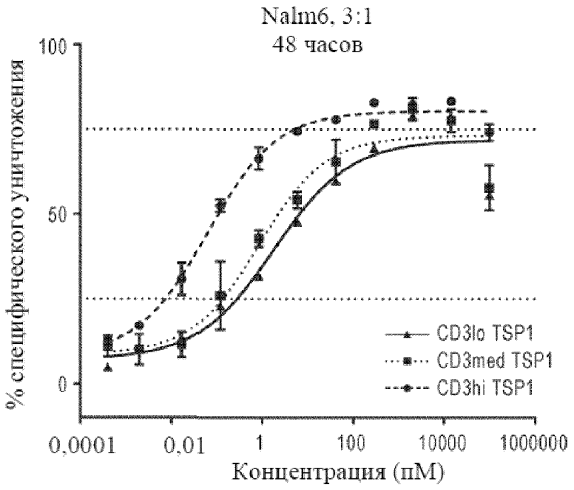


Фиг. 10B

Донор HHU20140811

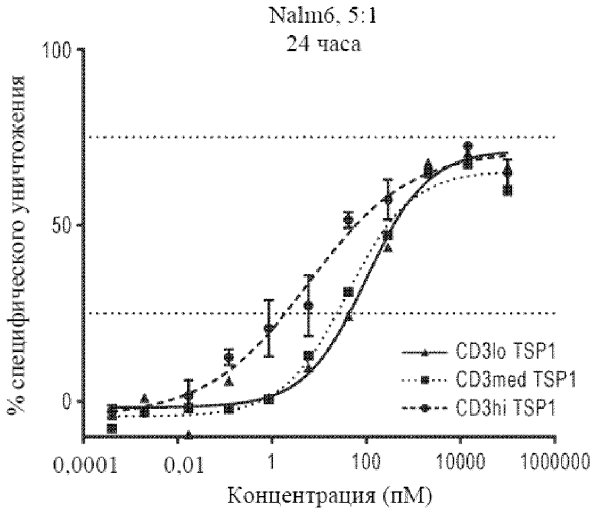


Фиг. 10C

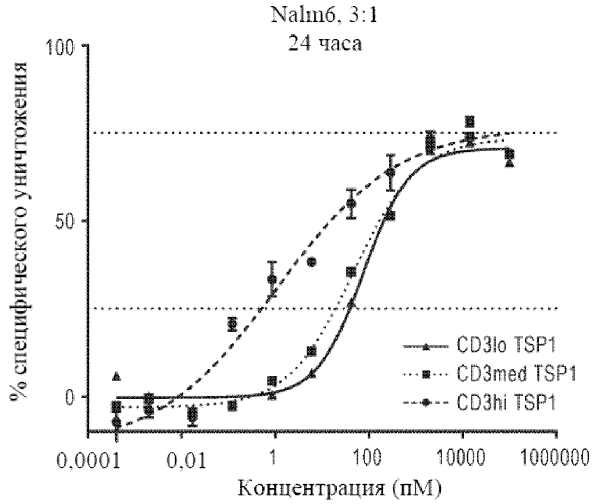


Фиг. 10D

Донор 198760

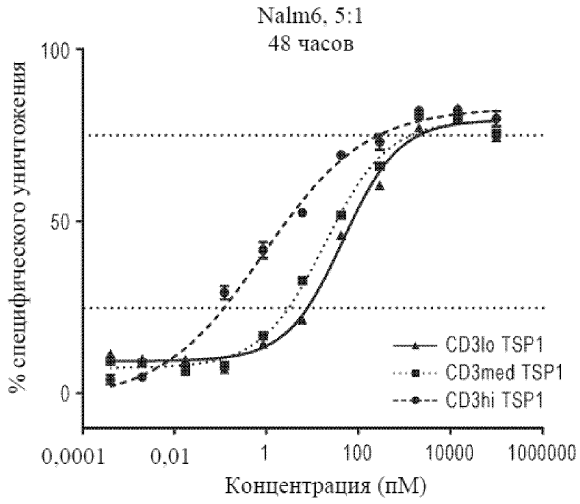


Фиг. 10E

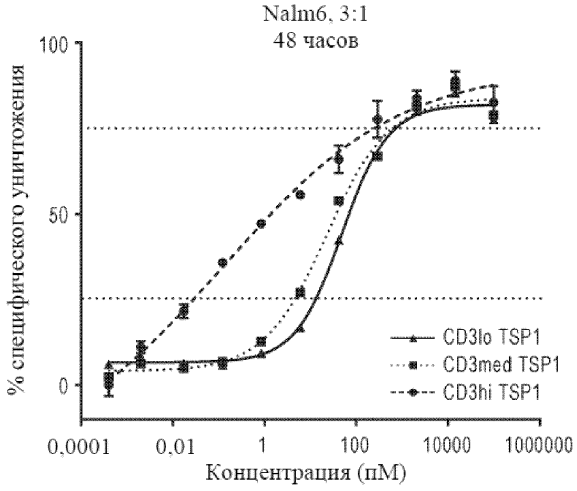


Фиг. 10F

Донор 198760

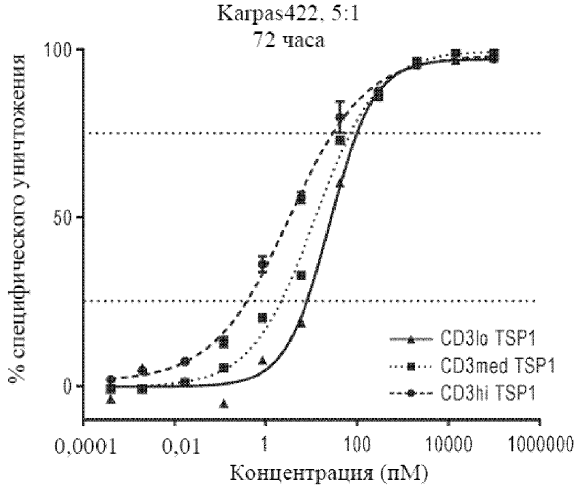


Фиг. 10G

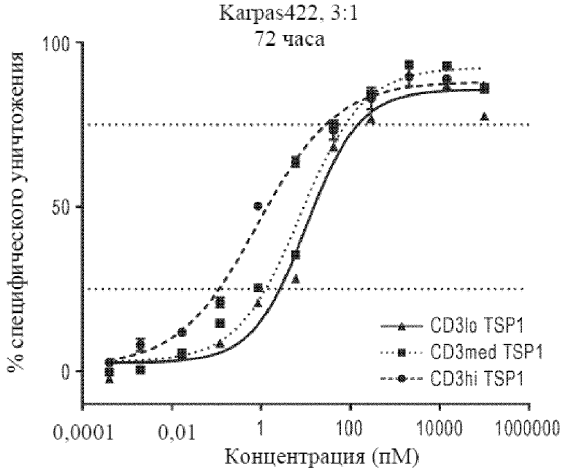


Фиг. 10H

Донор HHU20140811

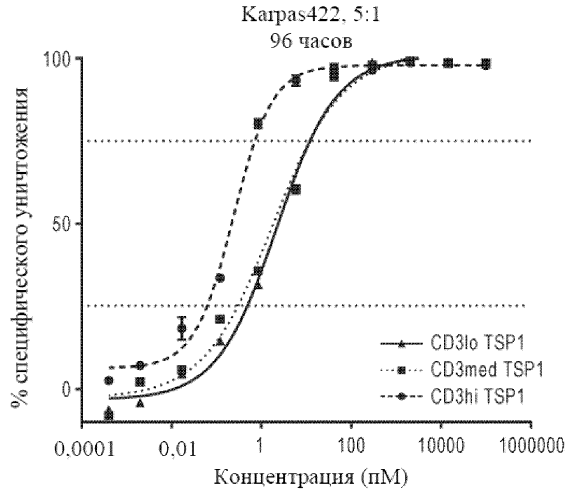


Фиг. 10I

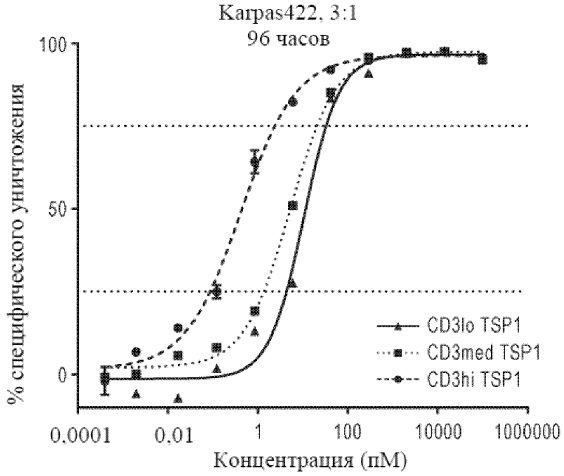


Фиг. 10J

Донор HHU20140811

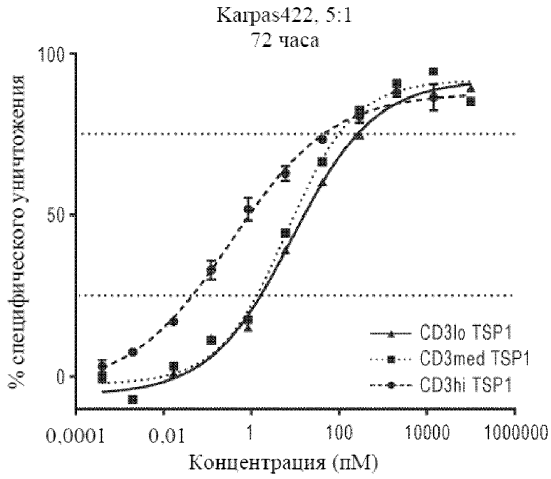


Фиг. 10K

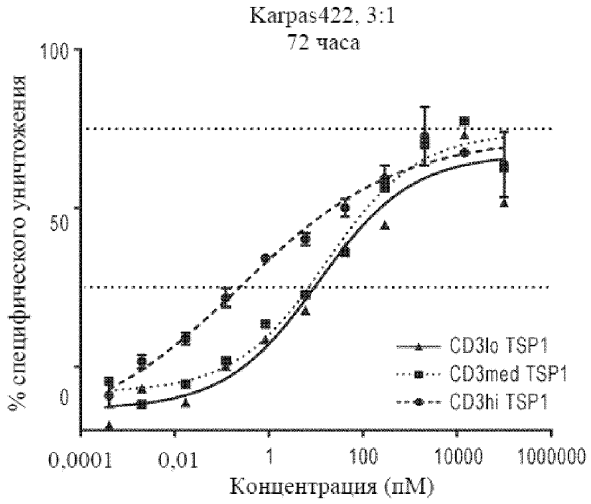


Фиг. 10L

Донор 198760

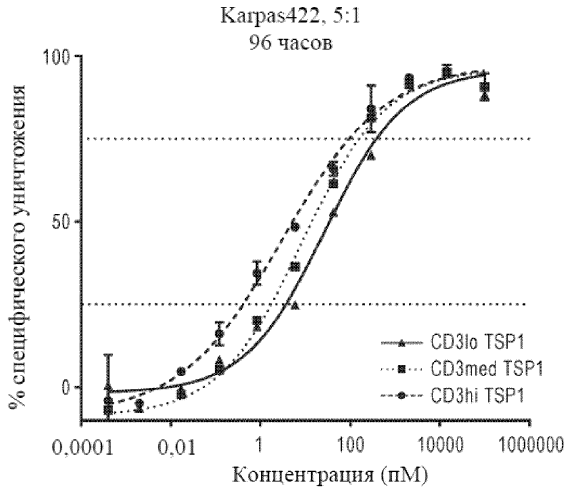


Фиг. 10M

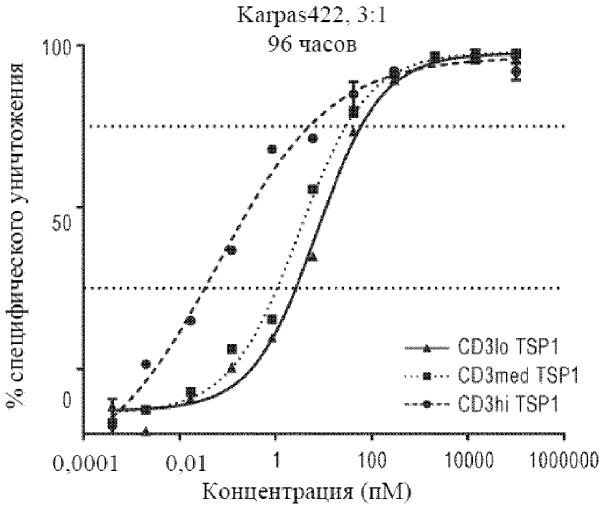


Фиг. 10N

Донор 198760

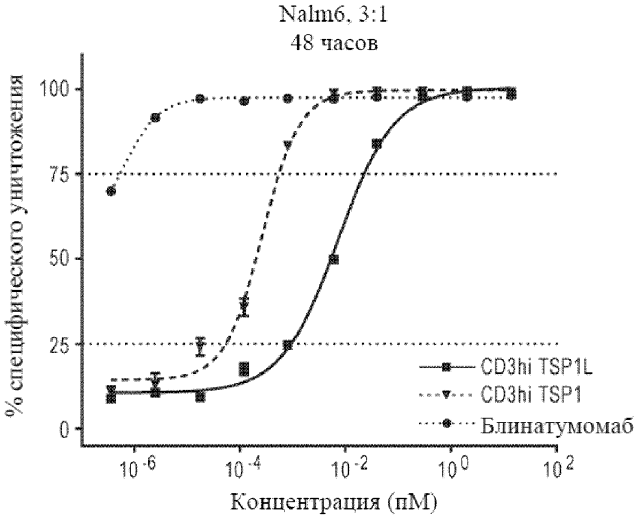


Фиг. 10O

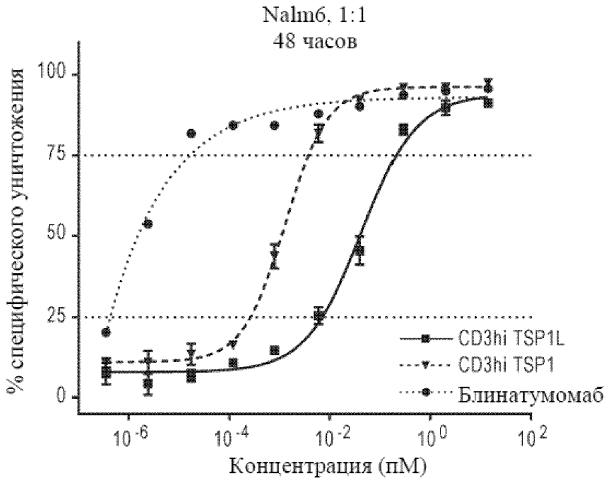


Фиг. 10P

Донор D328244

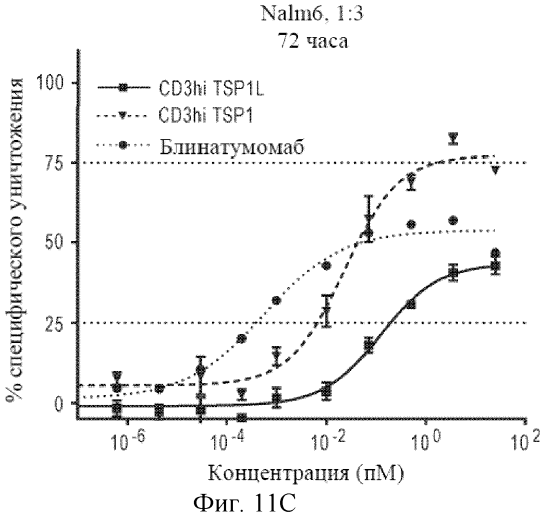


Фиг. 11A

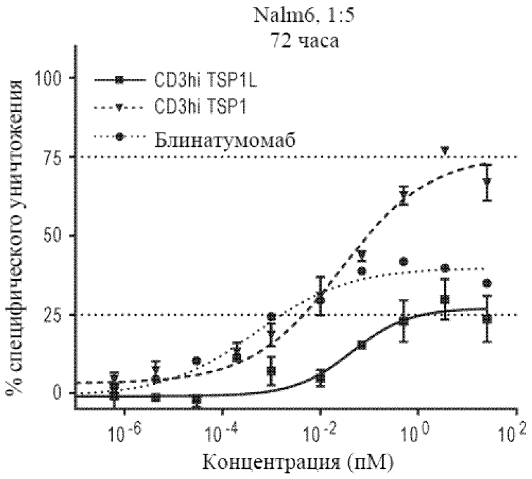


Фиг. 11B

Донор D328244

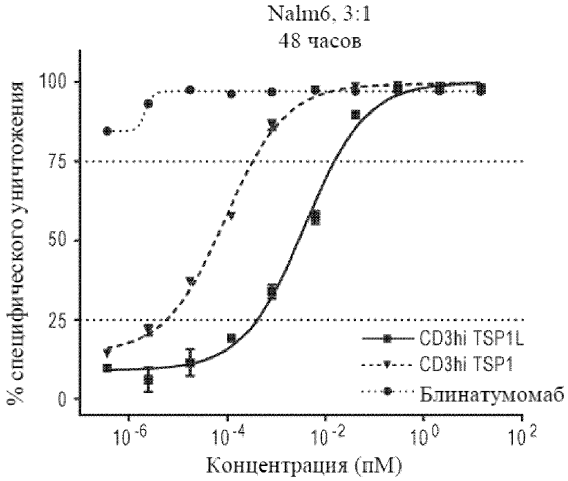


Фиг. 11C

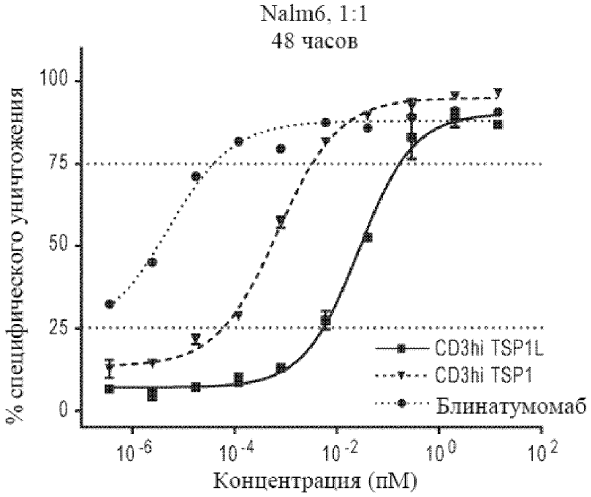


Фиг. 11D

Донор D327315

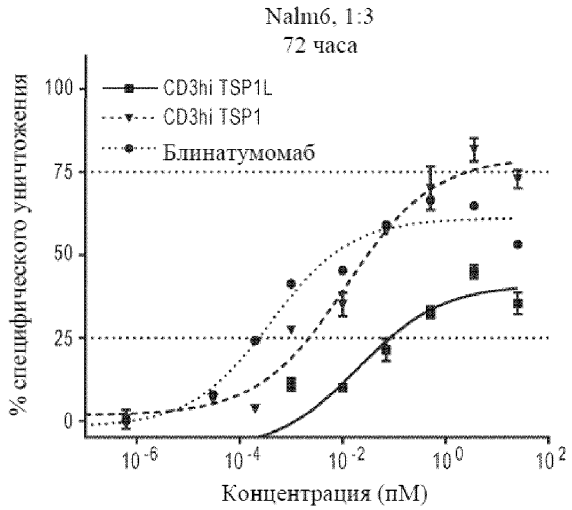


Фиг. 11E

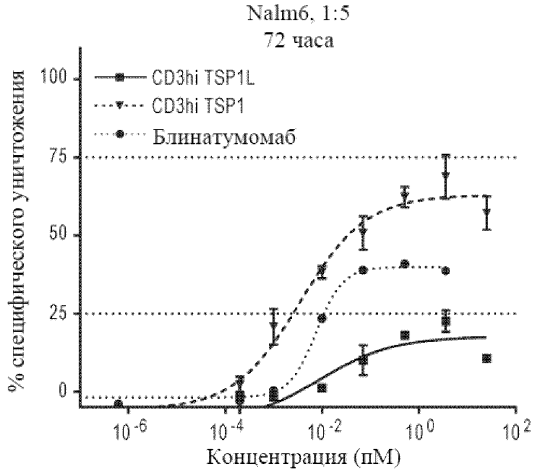


Фиг. 11F

Донор D327315

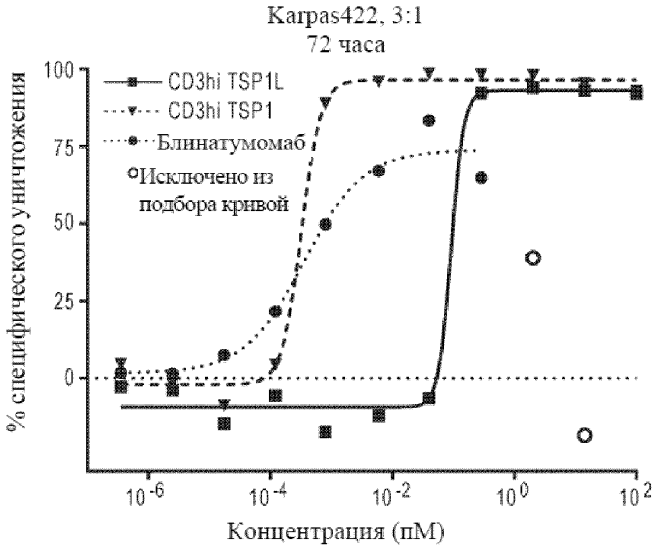


Фиг. 11G

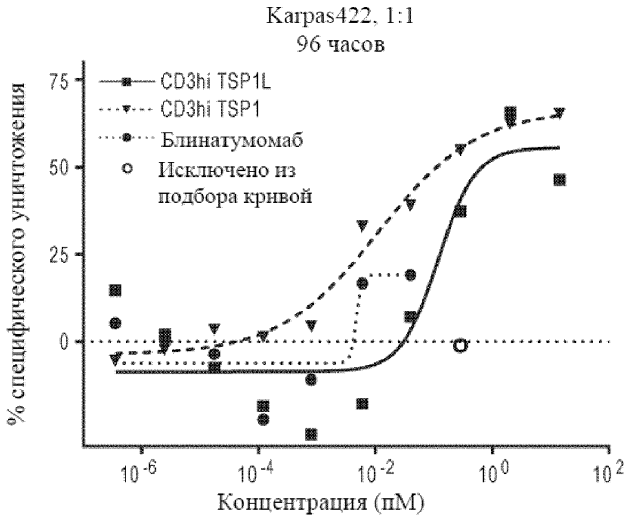


Фиг. 11H

Донор D328244

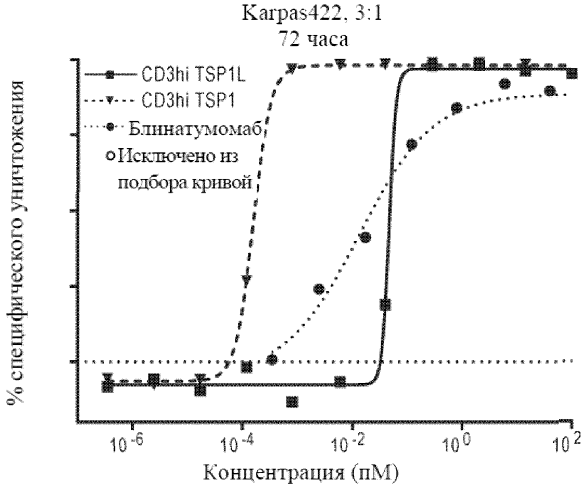


Фиг. 11I

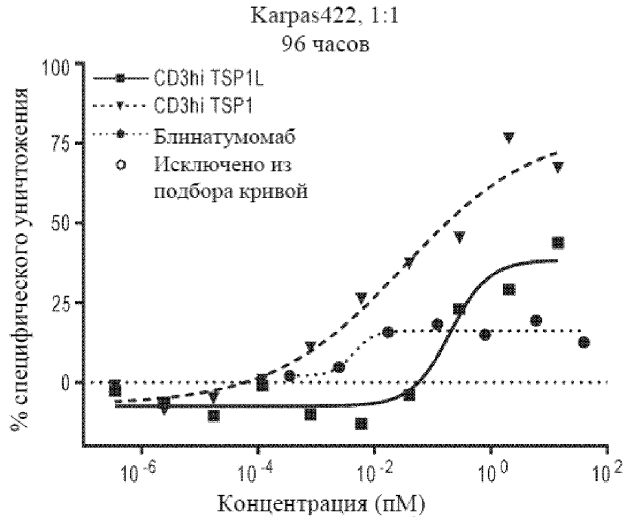


Фиг. 11J

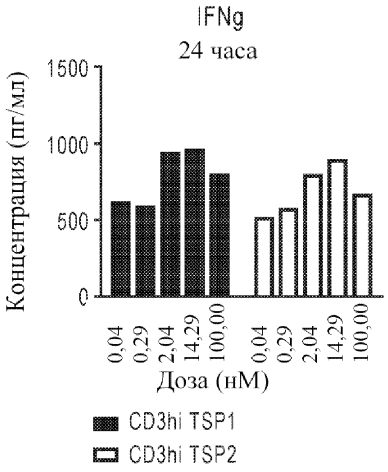
Донор D327315



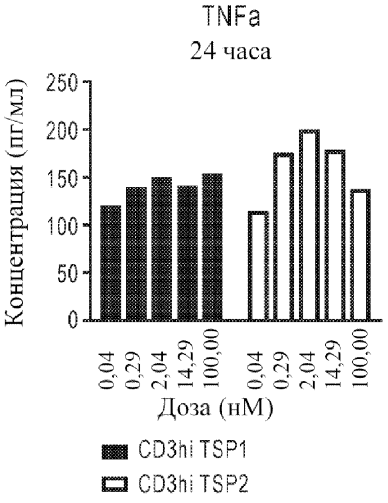
Фиг. 11K



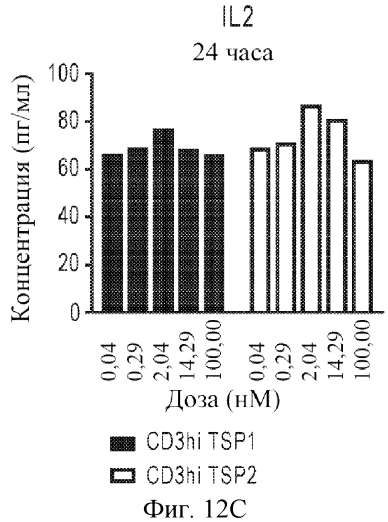
Фиг. 11L



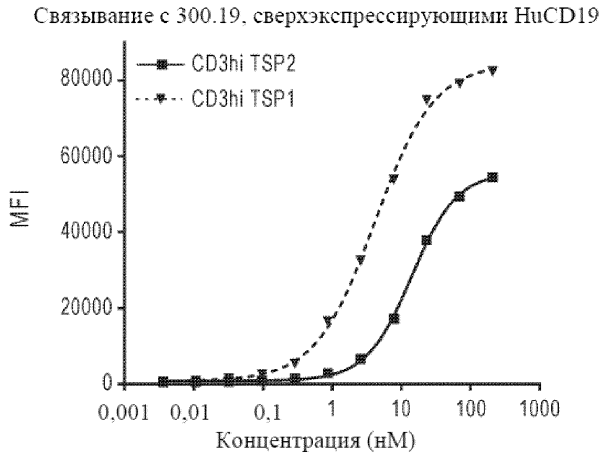
Фиг. 12A



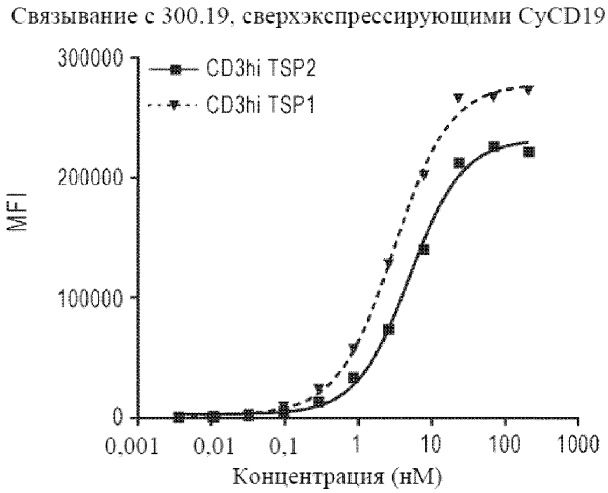
Фиг. 12B



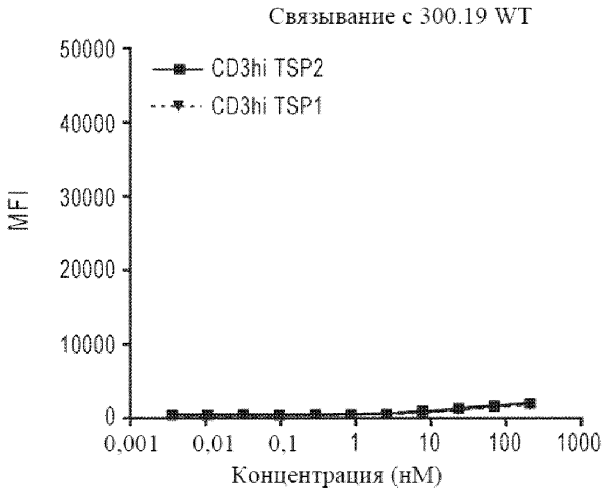
Фиг. 12C



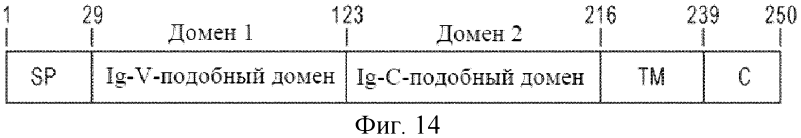
Фиг. 13A



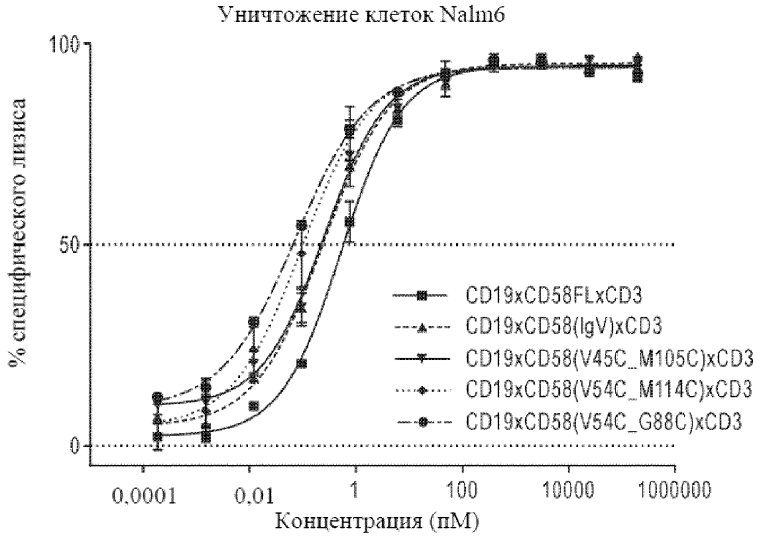
Фиг. 13B



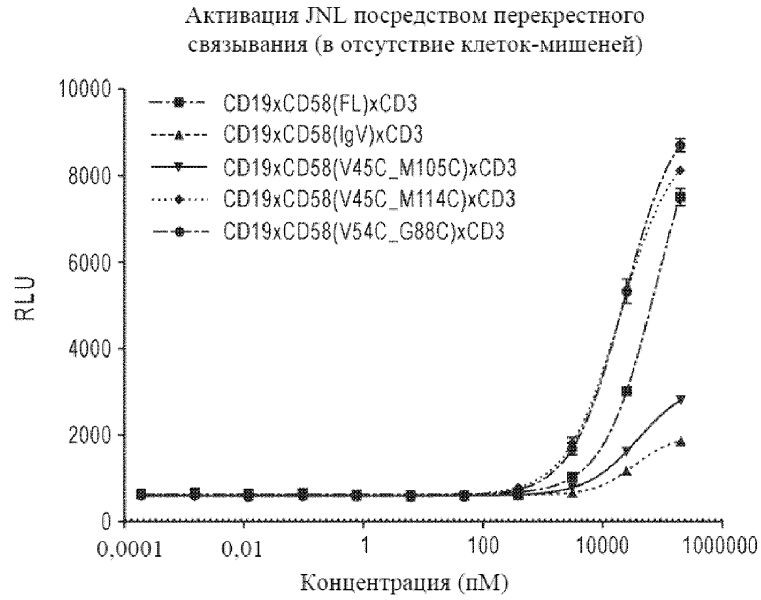
Фиг. 13C



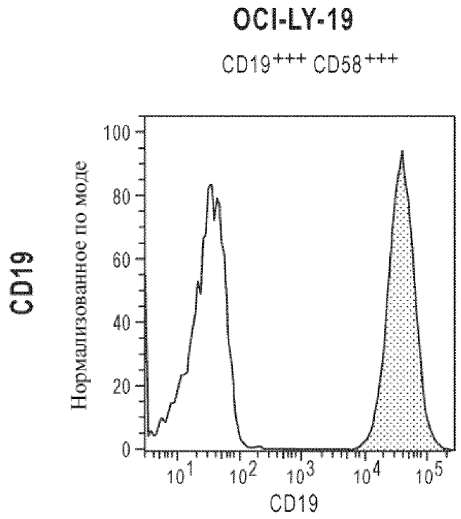
Фиг. 14



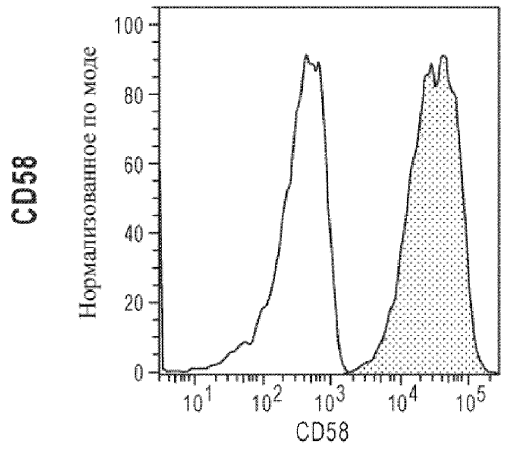
Фиг. 15



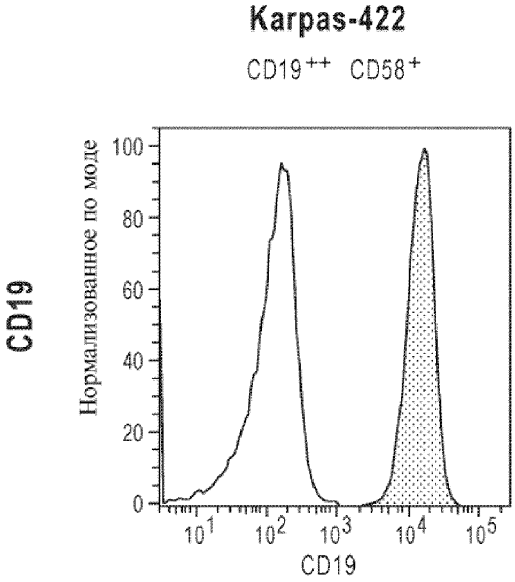
Фиг. 16



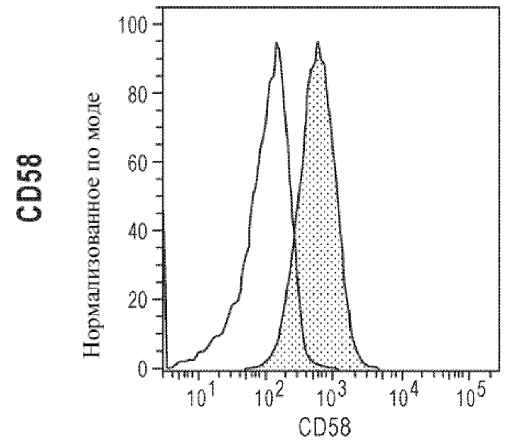
Фиг. 17A



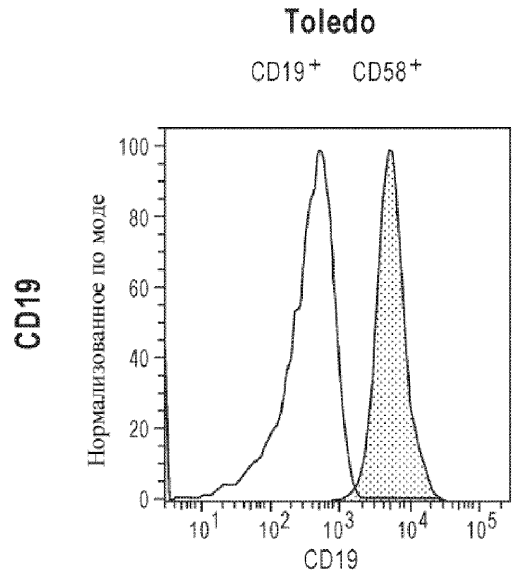
Фиг. 17B



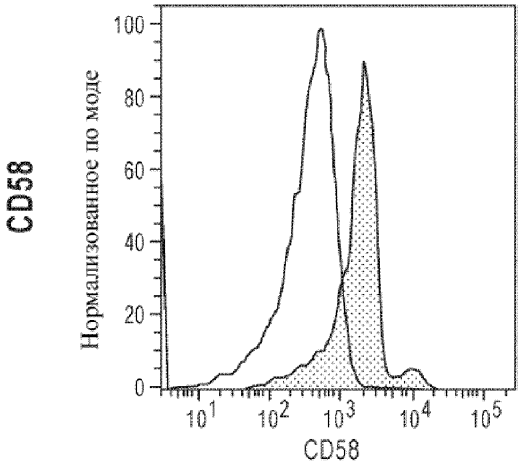
Фиг. 17C



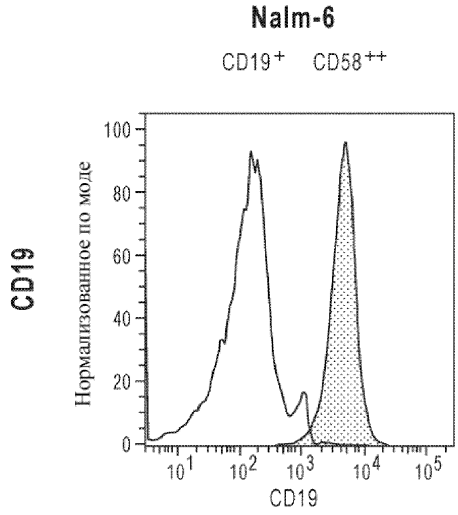
Фиг. 17D



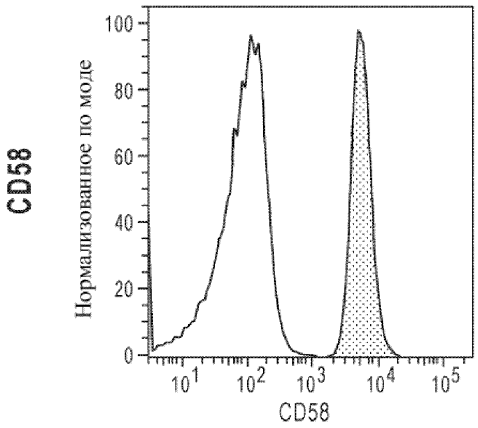
Фиг. 17E



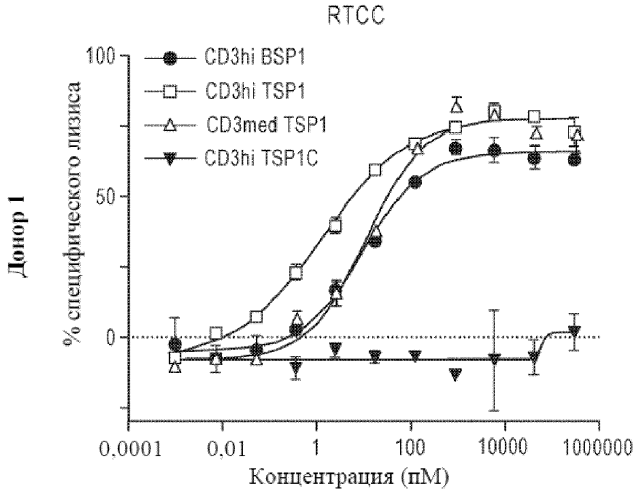
Фиг. 17F



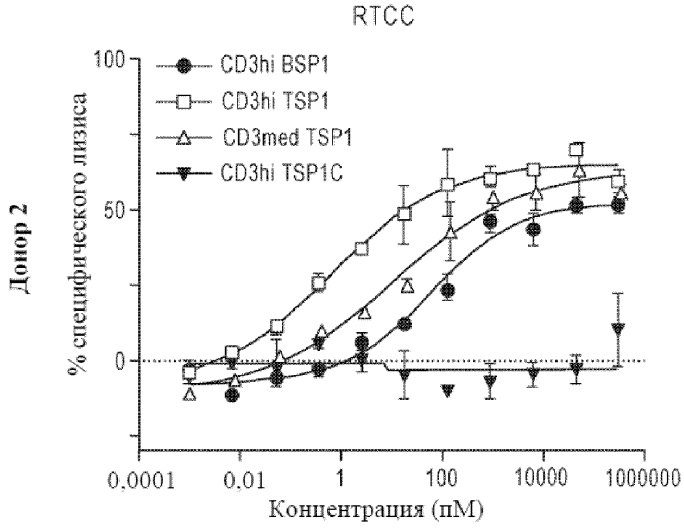
Фиг. 17G



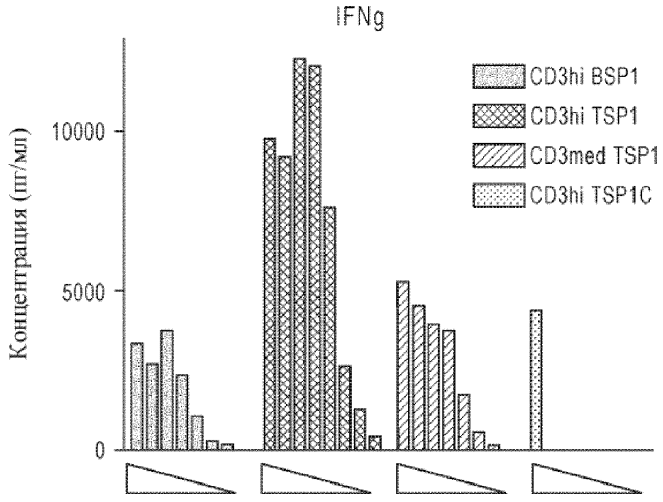
Фиг. 17H



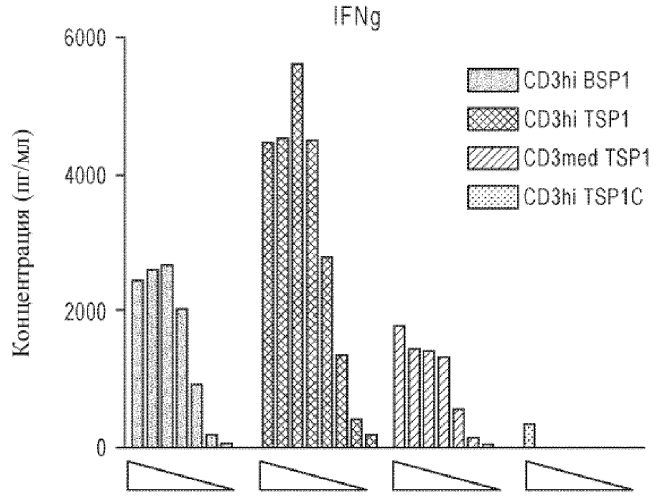
Фиг. 18A



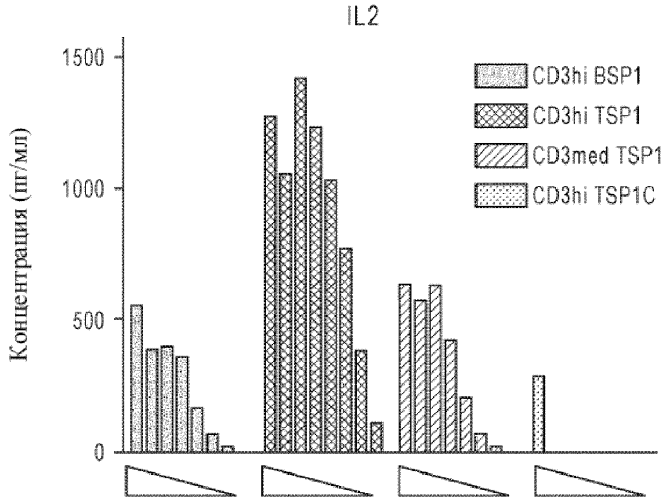
Фиг. 18B



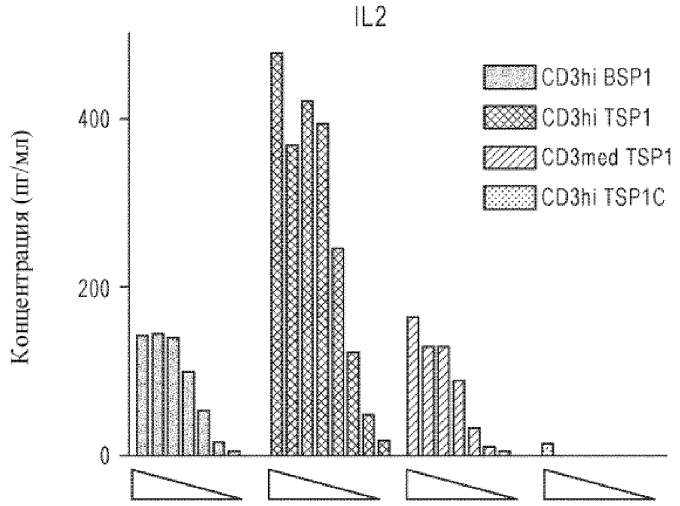
Фиг. 19A



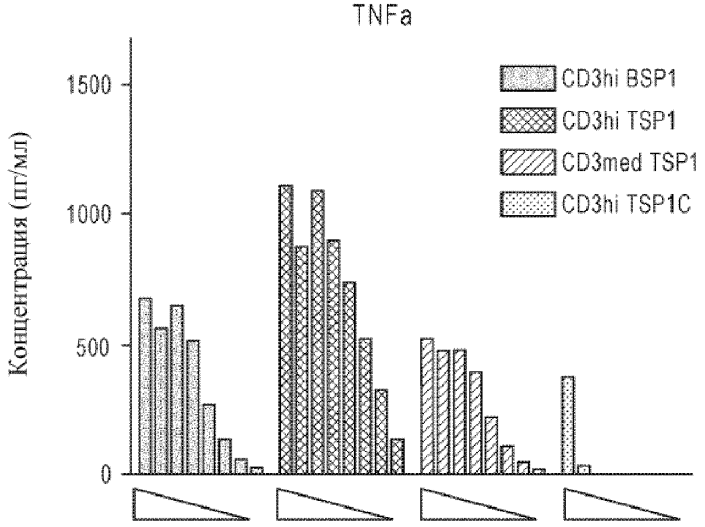
Фиг. 19B



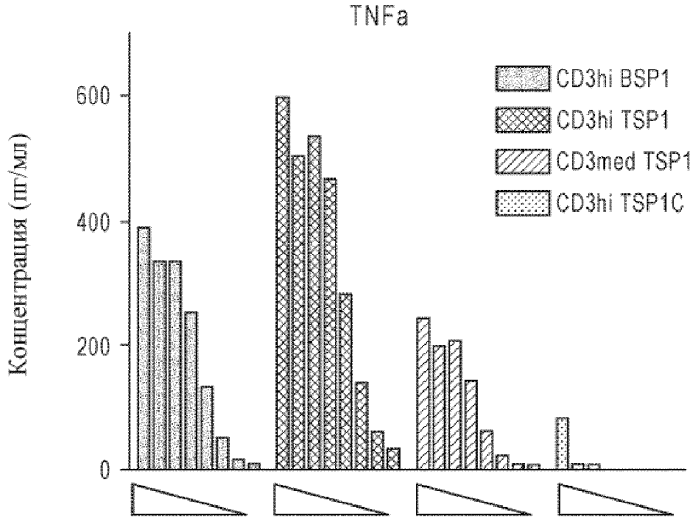
Фиг. 19C



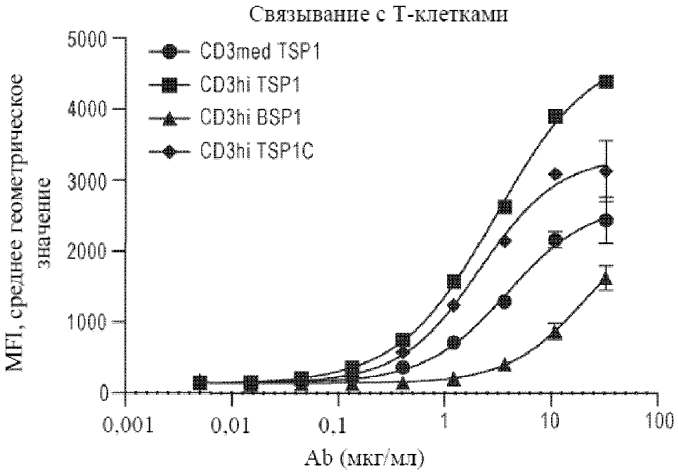
Фиг. 19D



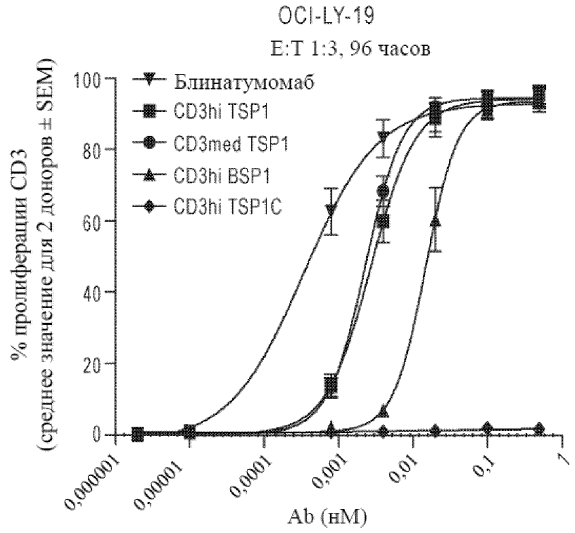
Фиг. 19E



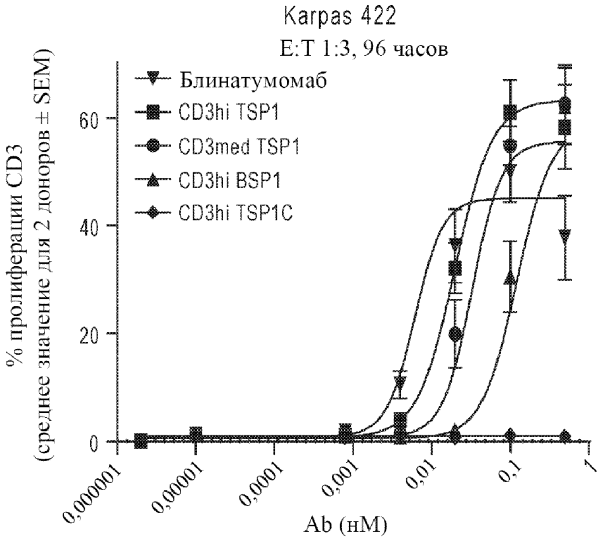
Фиг. 19F



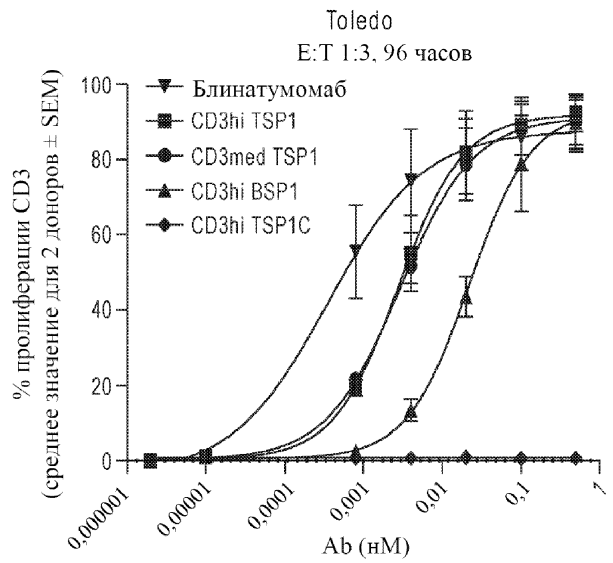
Фиг. 20



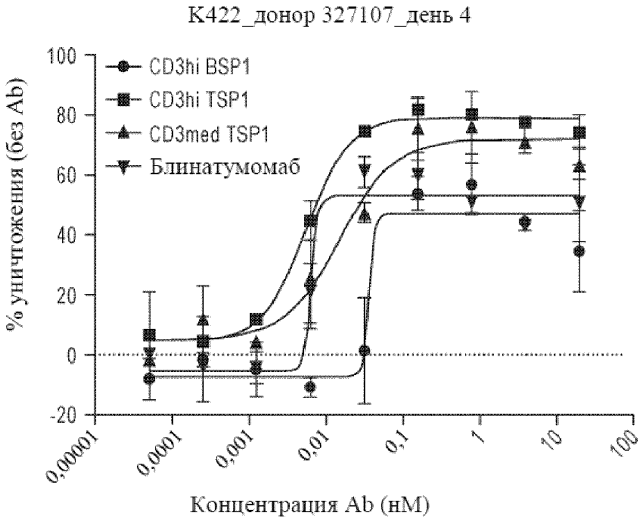
Фиг. 21A



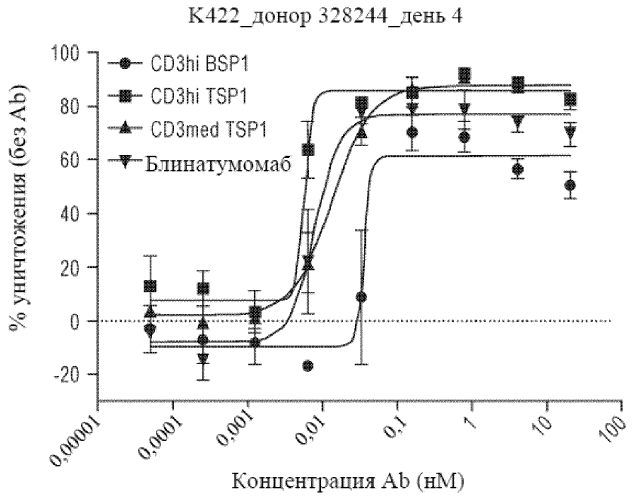
Фиг. 21B



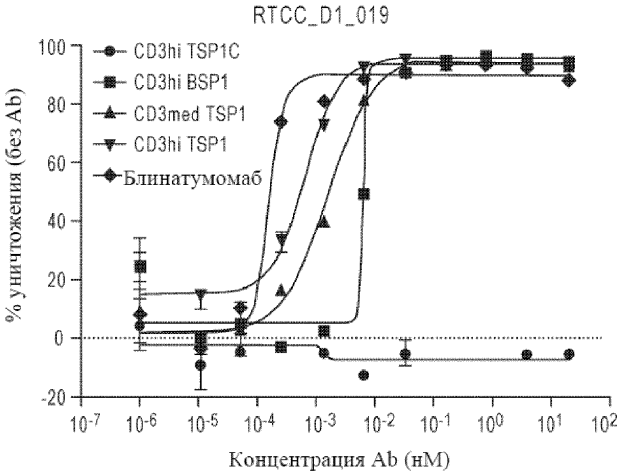
Фиг. 21C



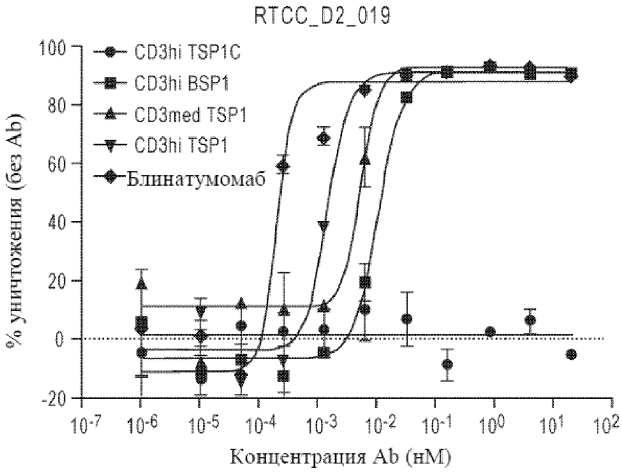
Фиг. 22A



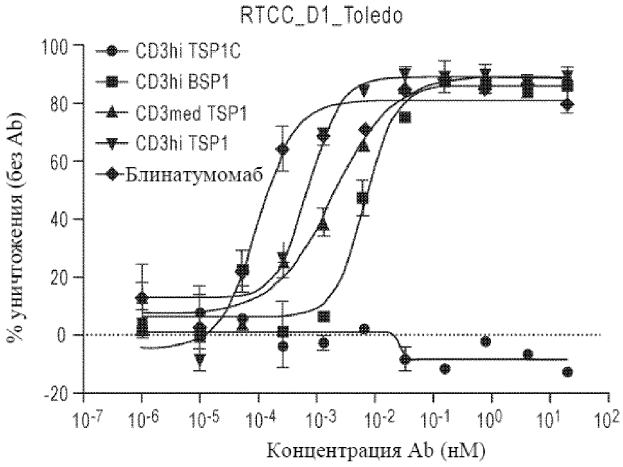
Фиг. 22B



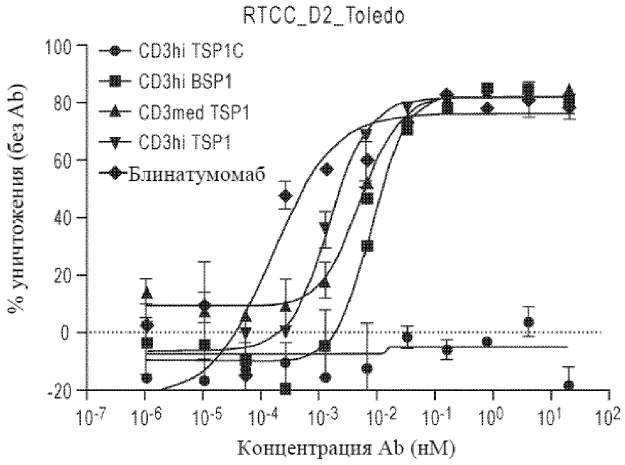
Фиг. 23A



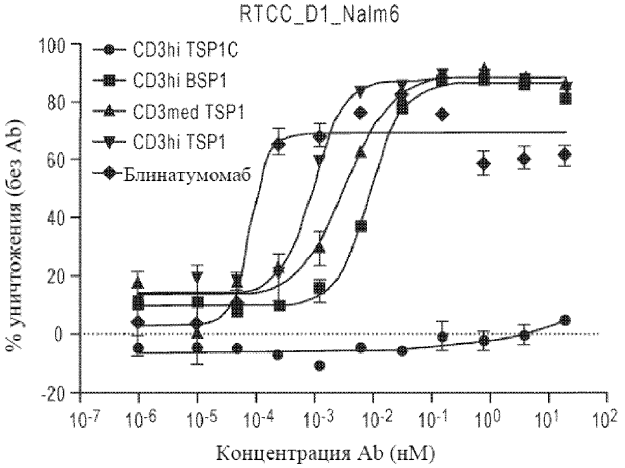
Фиг. 23B



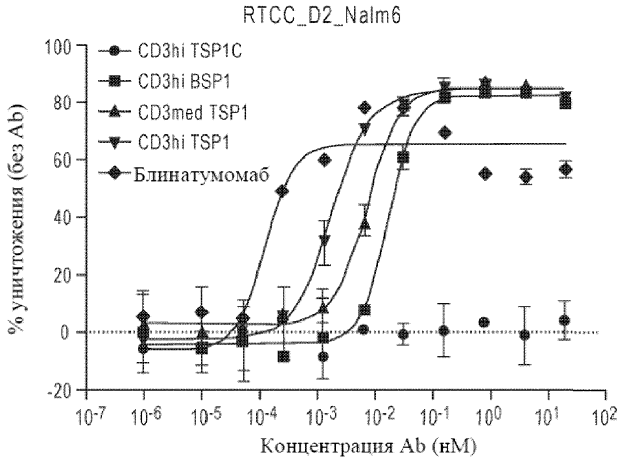
Фиг. 23C



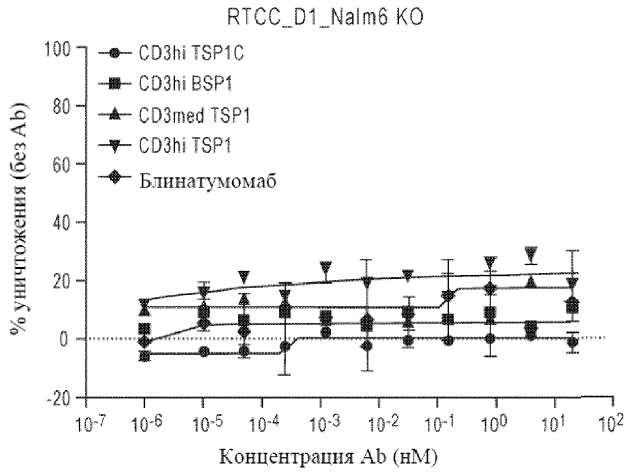
Фиг. 23D



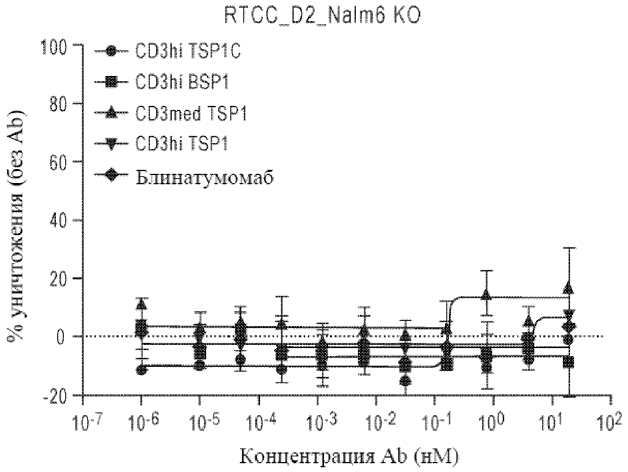
Фиг. 23E



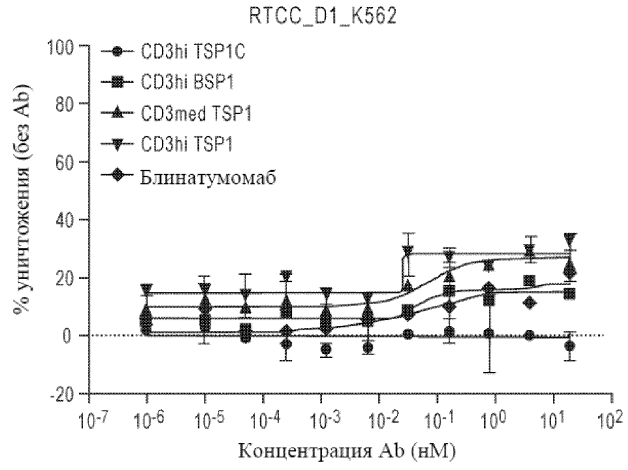
Фиг. 23F



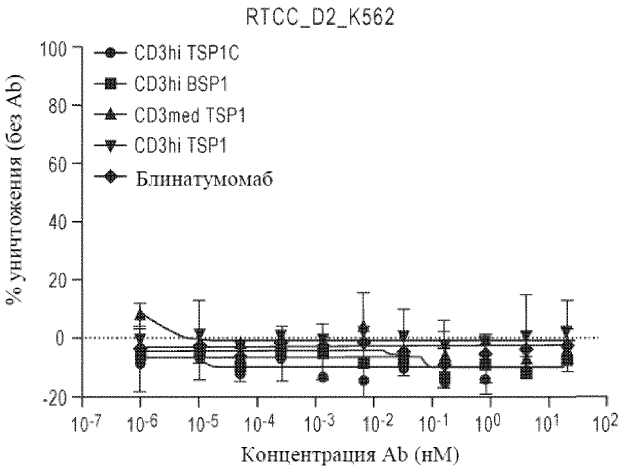
Фиг. 23G



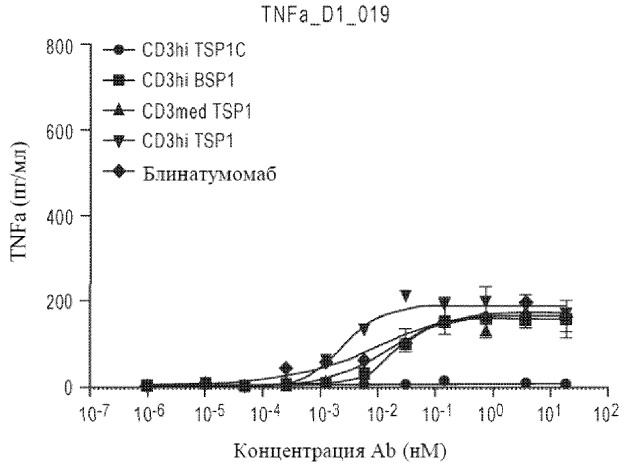
Фиг. 23H



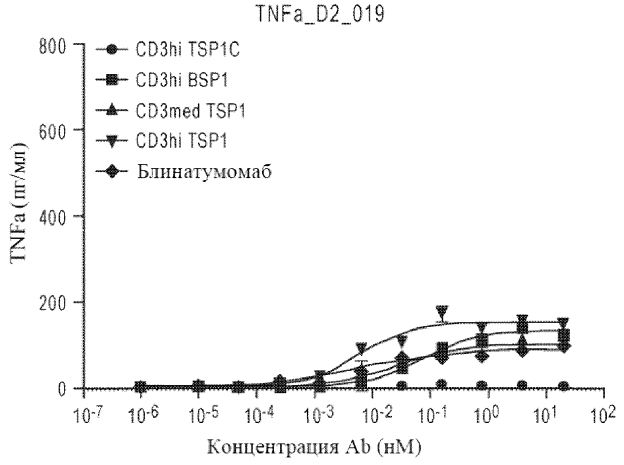
Фиг. 23I



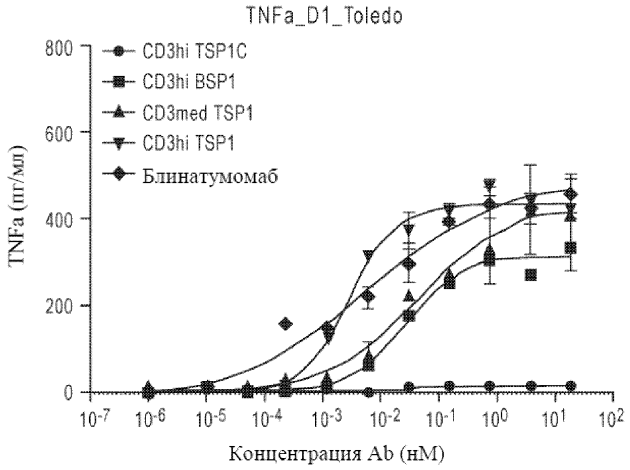
Фиг. 23J



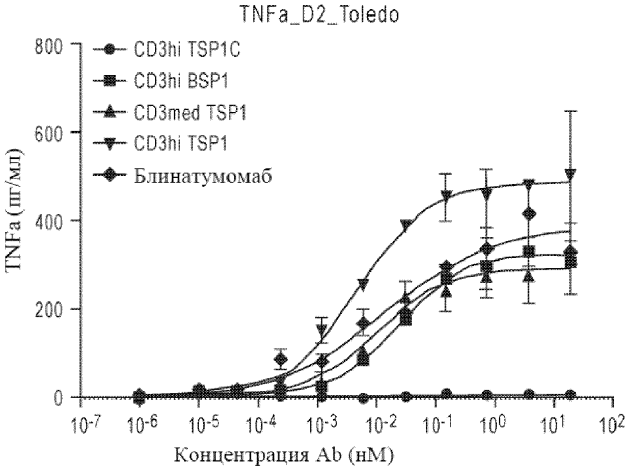
Фиг. 24A



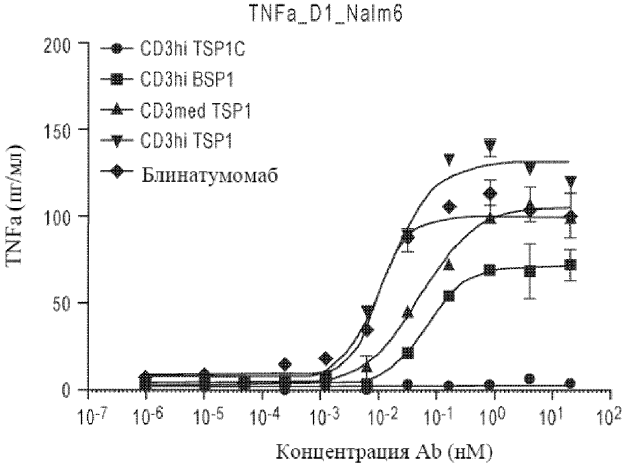
Фиг. 24B



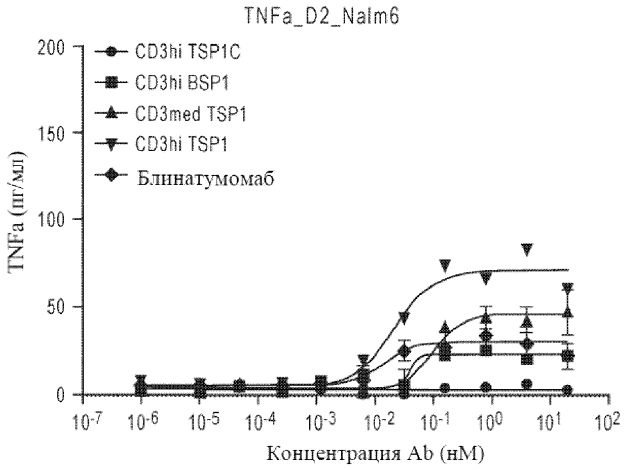
Фиг. 24C



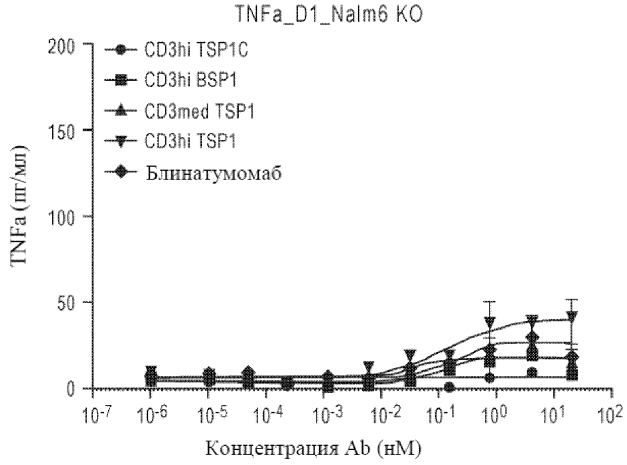
Фиг. 24D



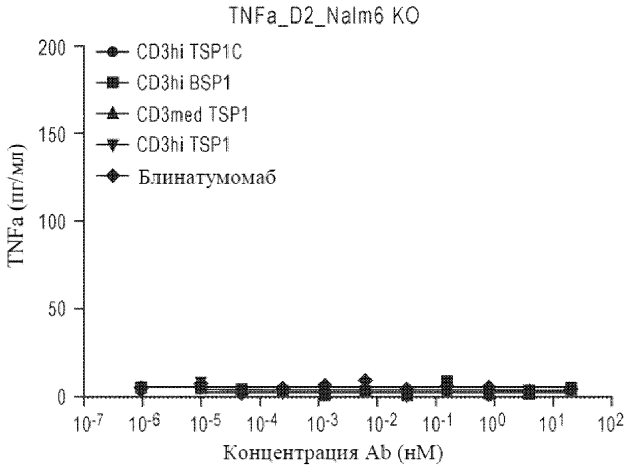
Фиг. 24E



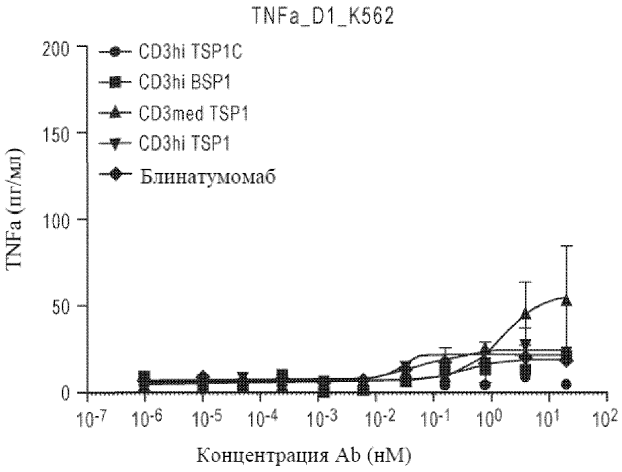
Фиг. 24F



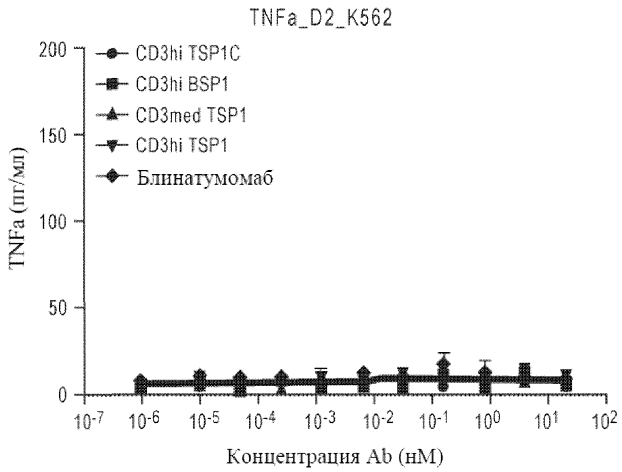
Фиг. 24G



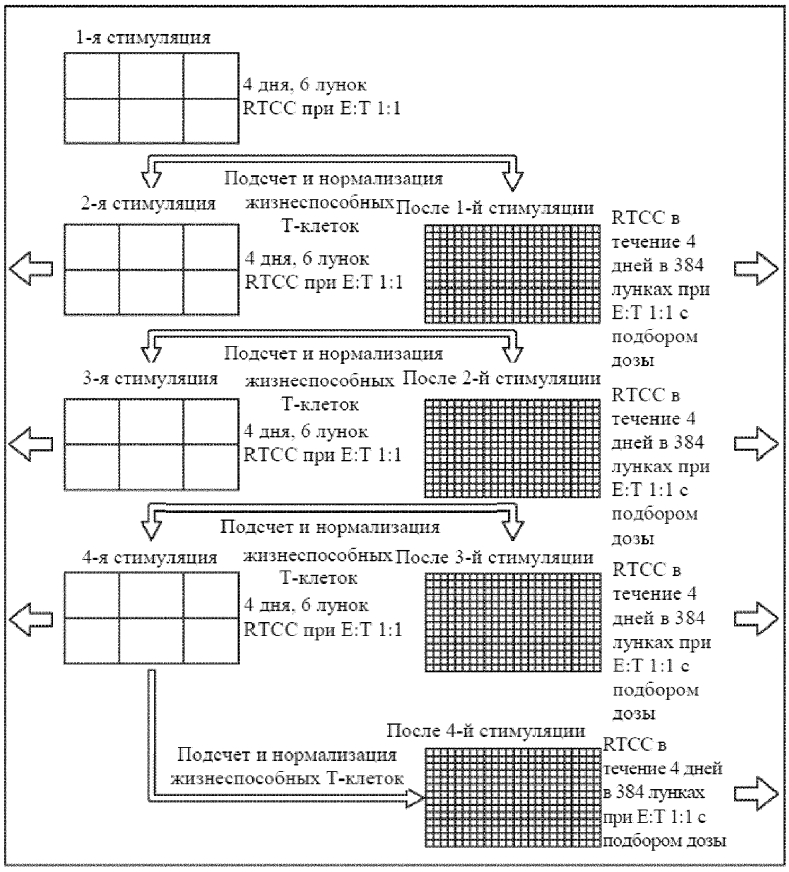
Фиг. 24H



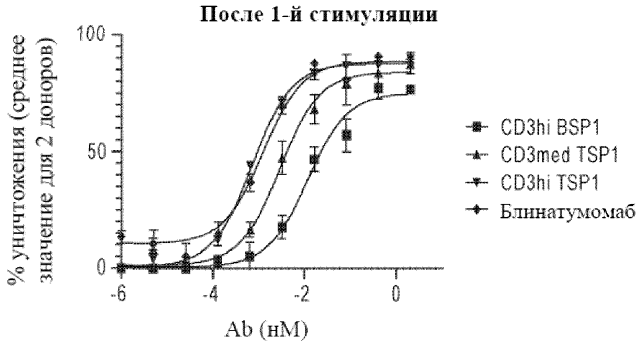
Фиг. 24I



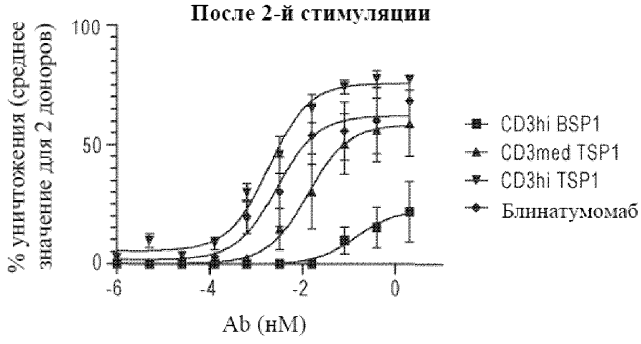
Фиг. 24J



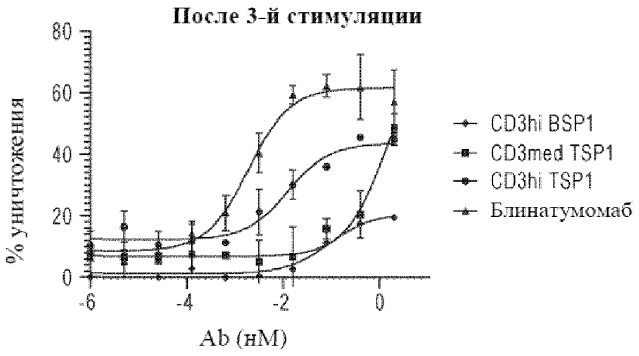
Фиг. 25A



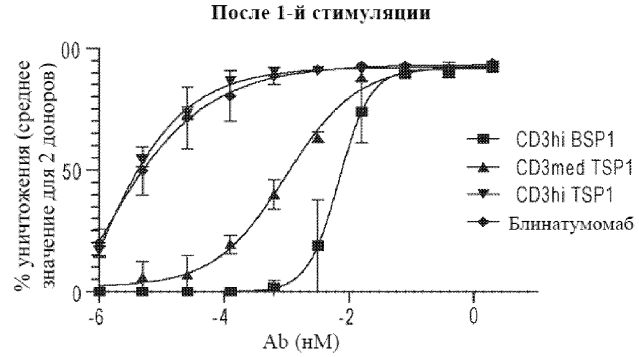
Фиг. 25B



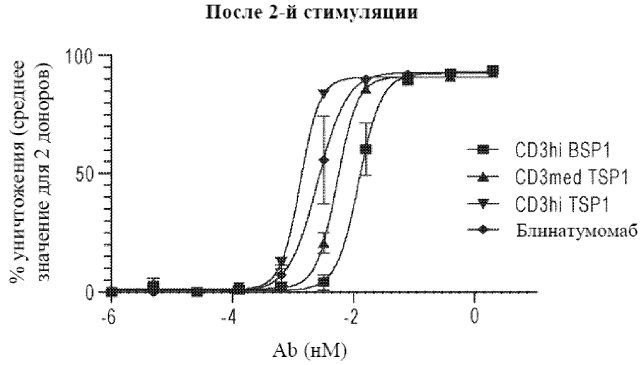
Фиг. 25C



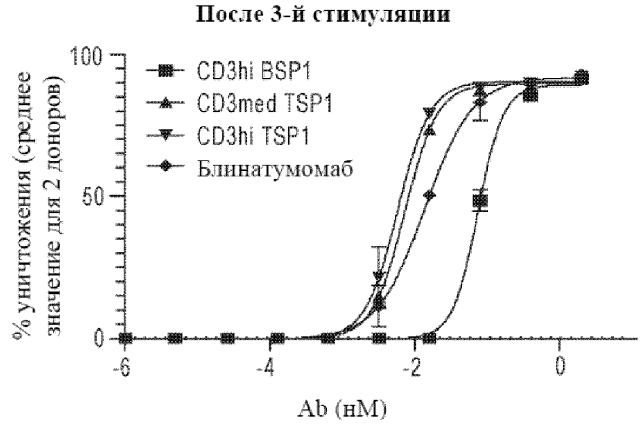
Фиг. 25D



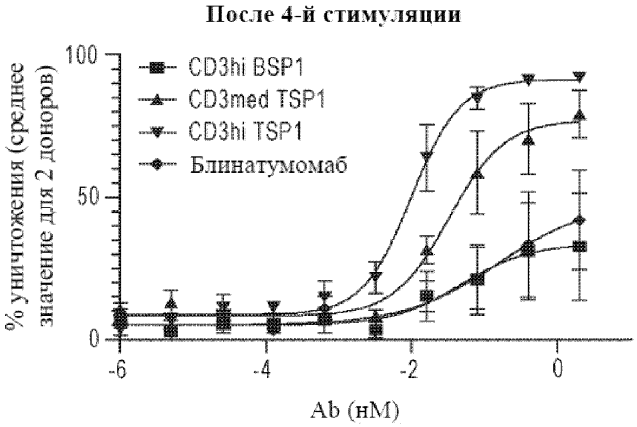
Фиг. 25E



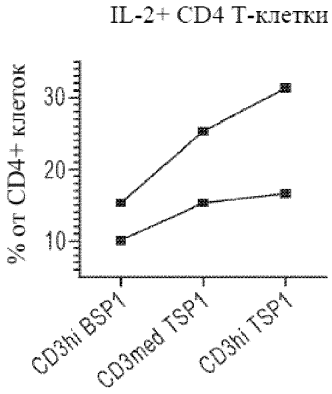
Фиг. 25F



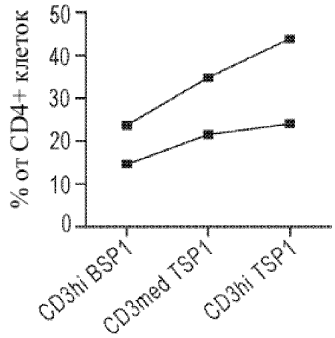
Фиг. 25G



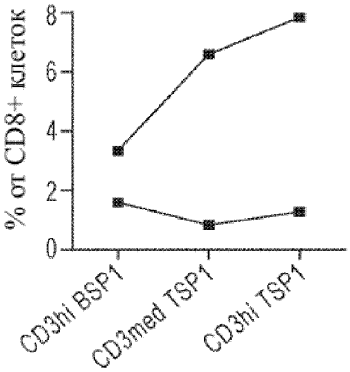
Фиг. 25H



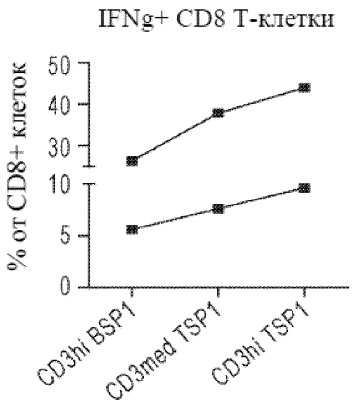
Фиг. 26A



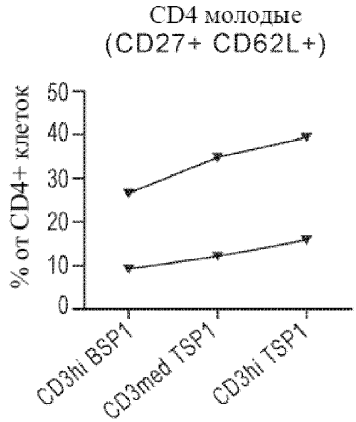
Фиг. 26B



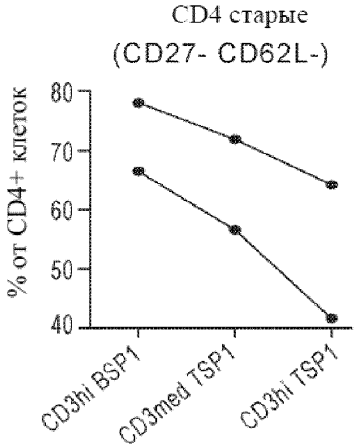
Фиг. 26C



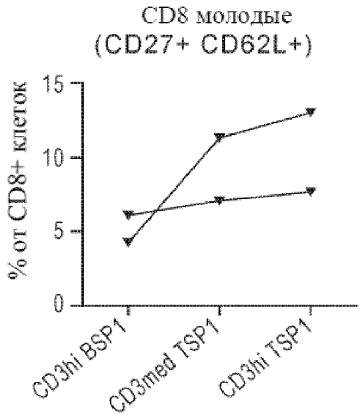
Фиг. 26D



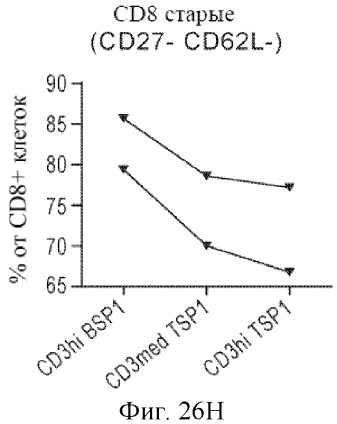
Фиг. 26E



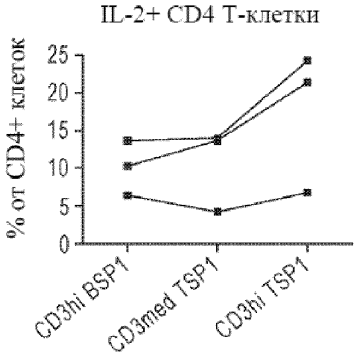
Фиг. 26F



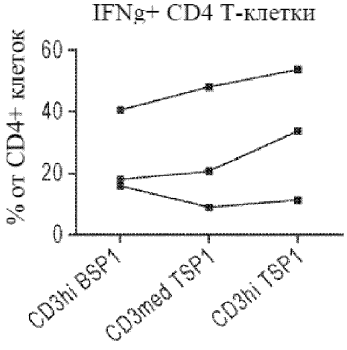
Фиг. 26G



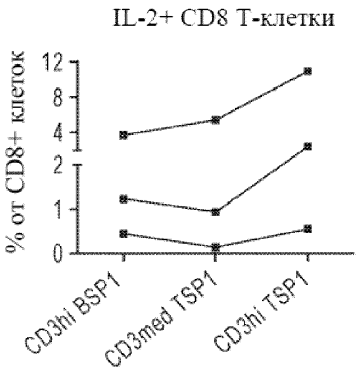
Фиг. 26H



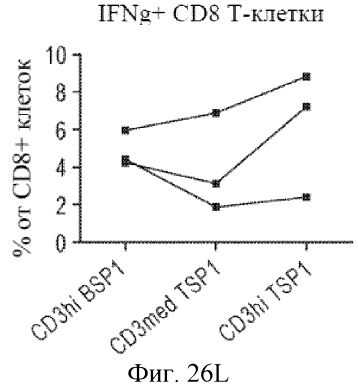
Фиг. 26I



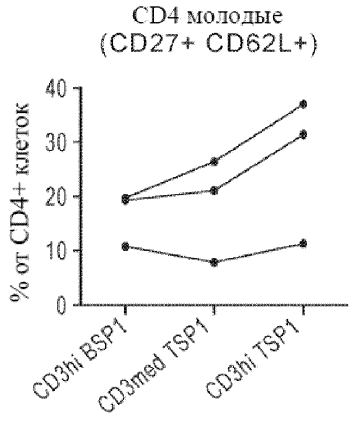
Фиг. 26J



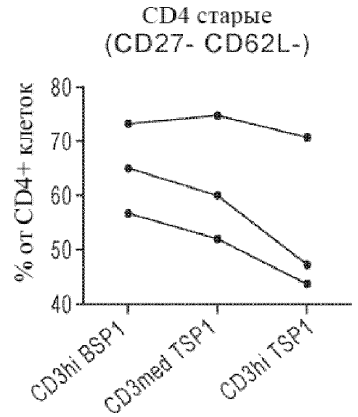
Фиг. 26K



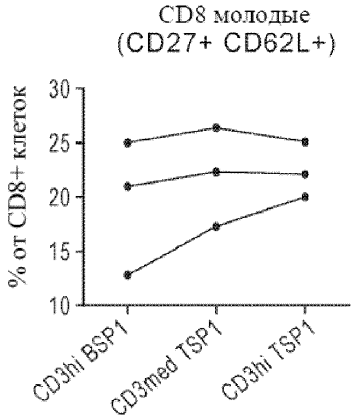
Фиг. 26L



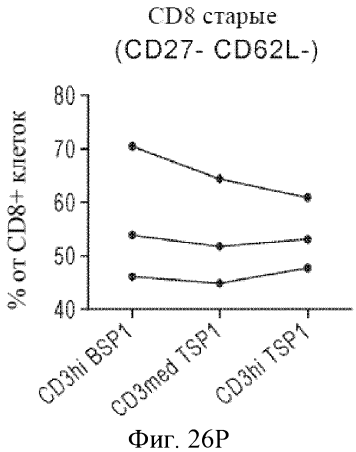
Фиг. 26M



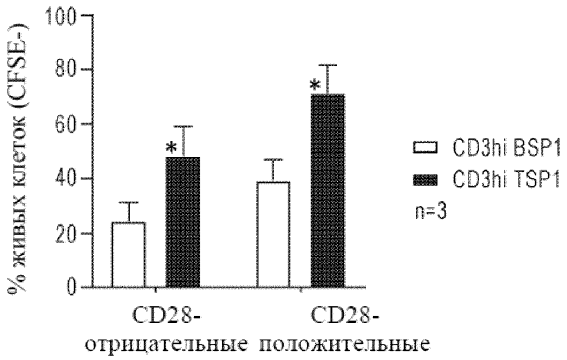
Фиг. 26N



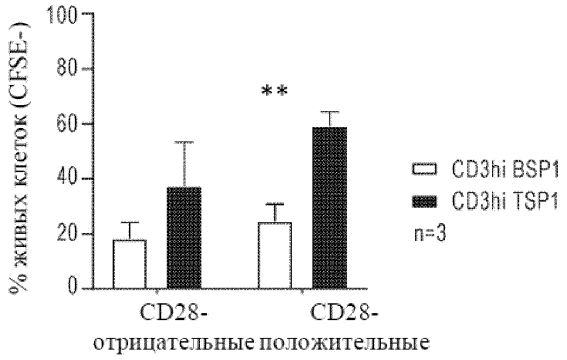
Фиг. 26O



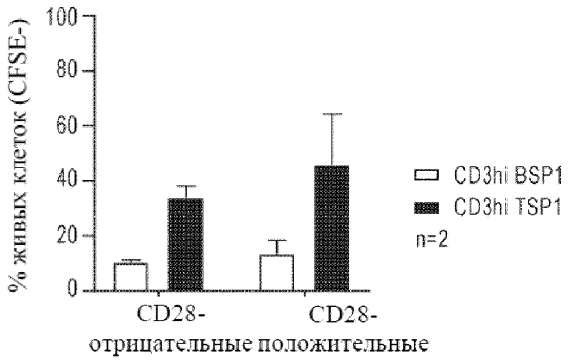
Фиг. 26P



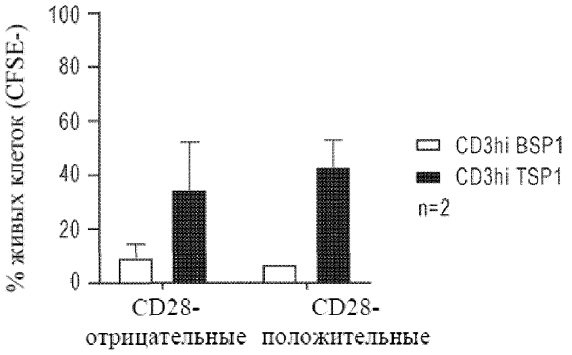
Фиг. 27A



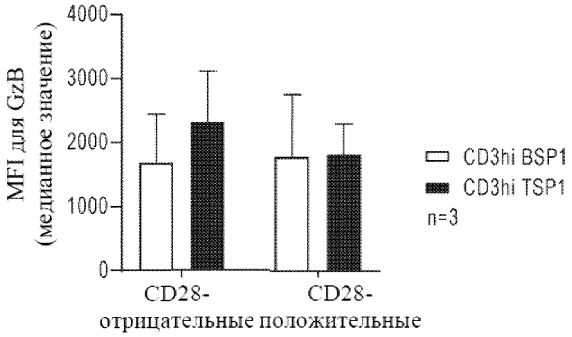
Фиг. 27B



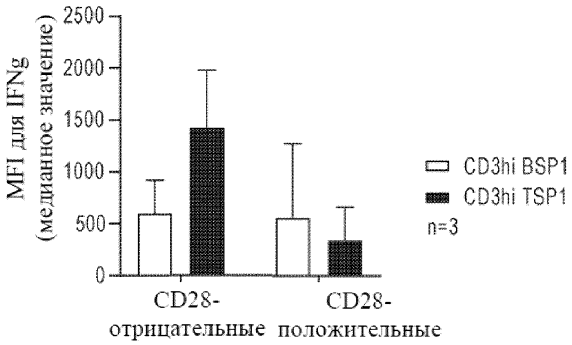
Фиг. 27C



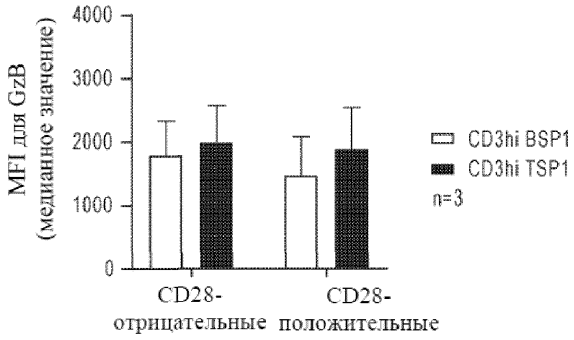
Фиг. 27D



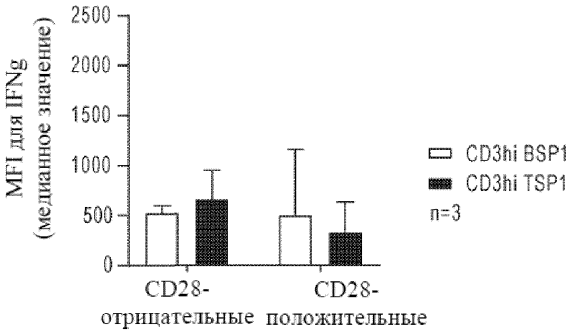
Фиг. 28A



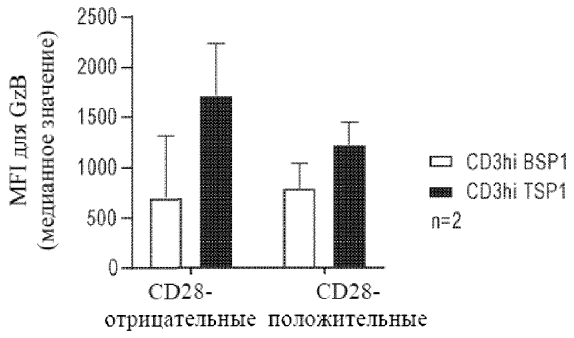
Фиг. 28B



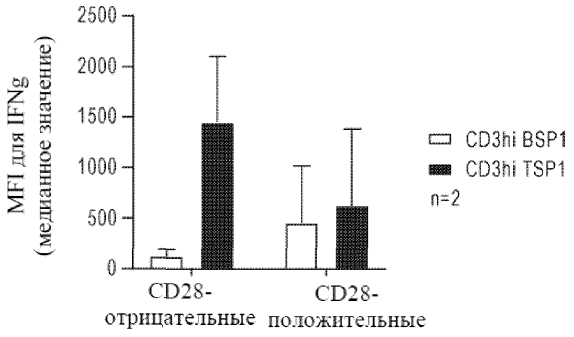
Фиг. 28C



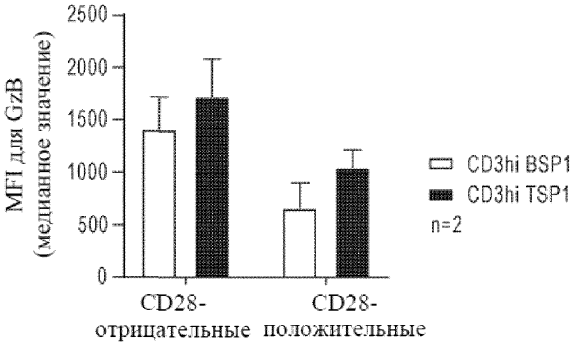
Фиг. 28D



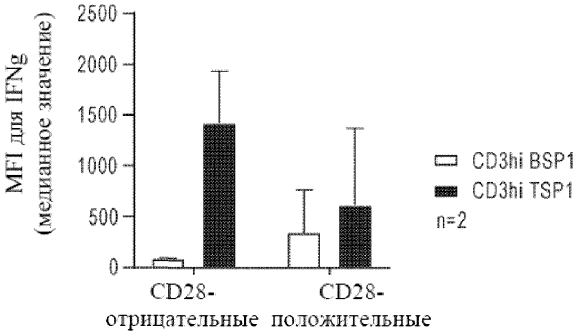
Фиг. 28E



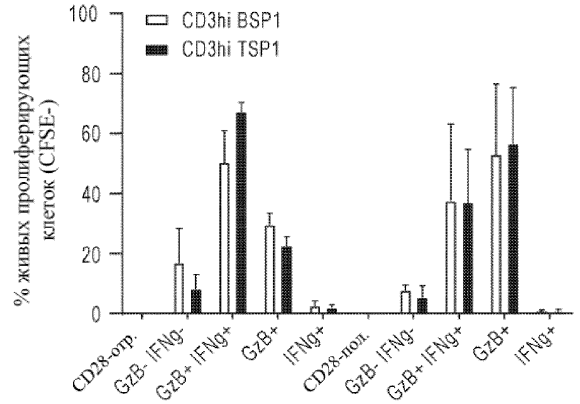
Фиг. 28F



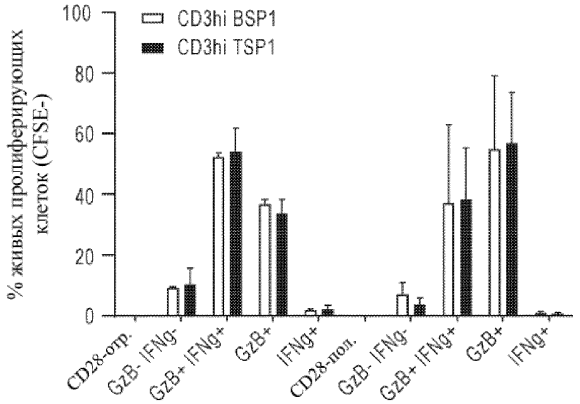
Фиг. 28G



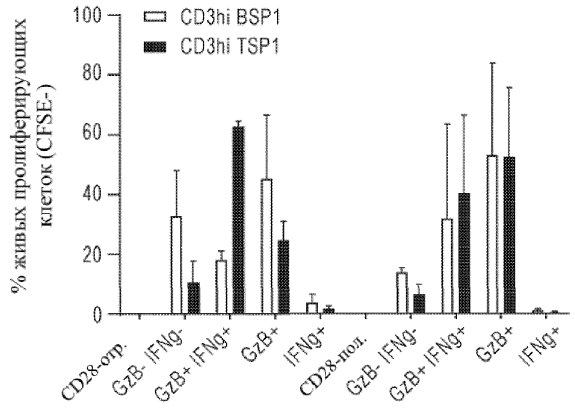
Фиг. 28H



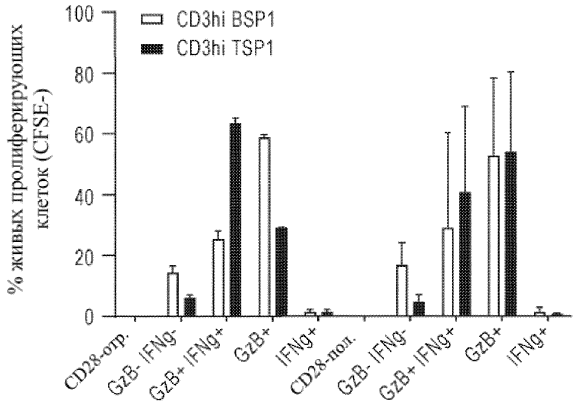
Фиг. 28I



Фиг. 28J



Фиг. 28K

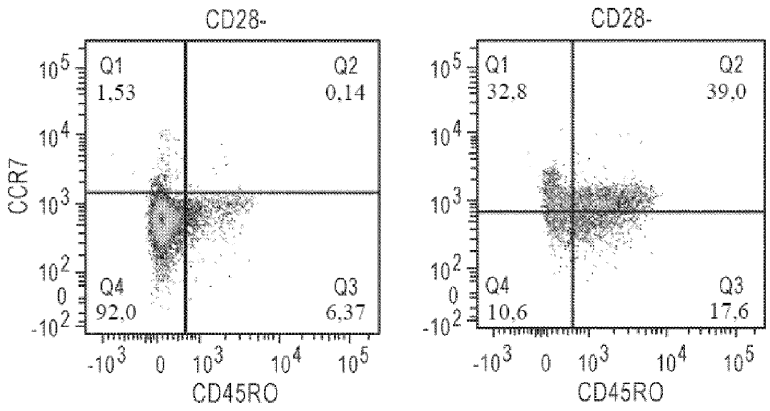


Фиг. 28L

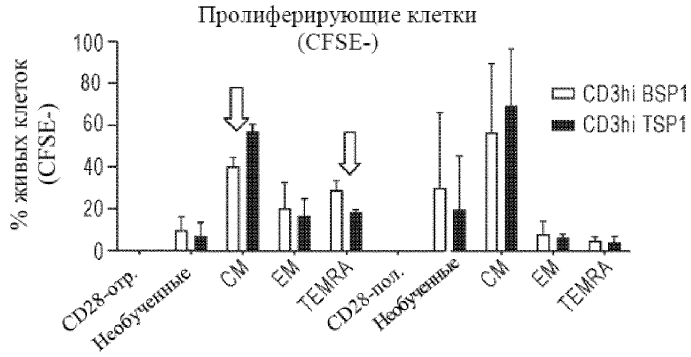
Гейтирование в общей популяции живых клеток

Необученные	Центральные клетки памяти (CM)
TEMRA	Эффекторные клетки памяти (EM)

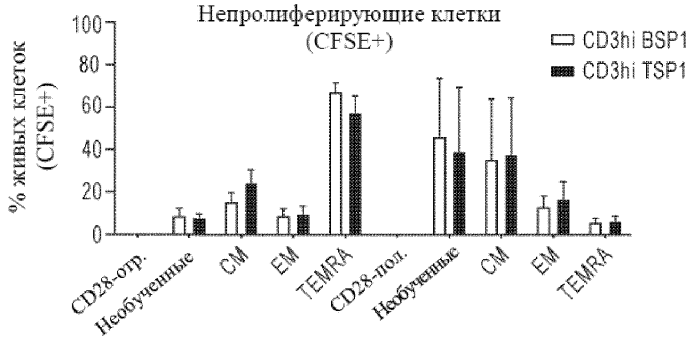
День 0



Фиг. 29A

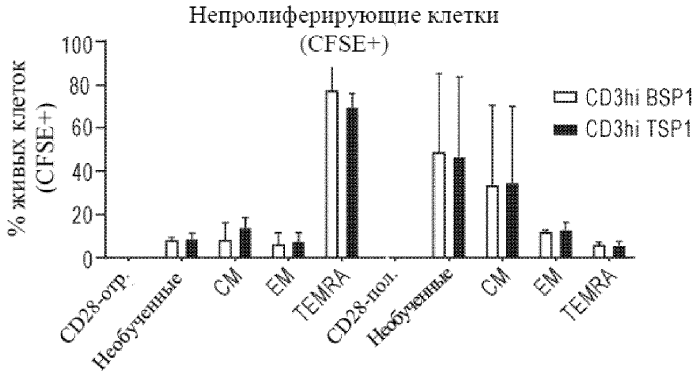


Фиг. 29B

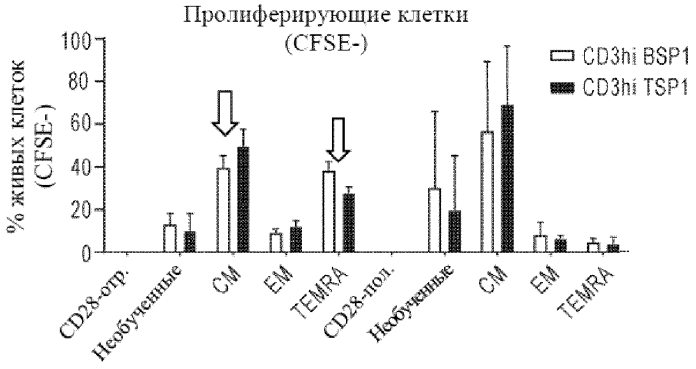


Фиг. 29C

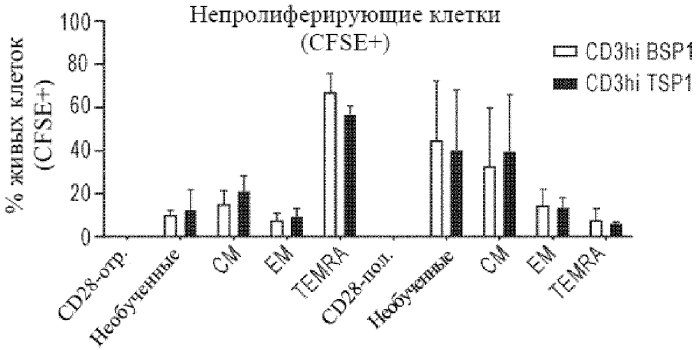
Фиг. 29D



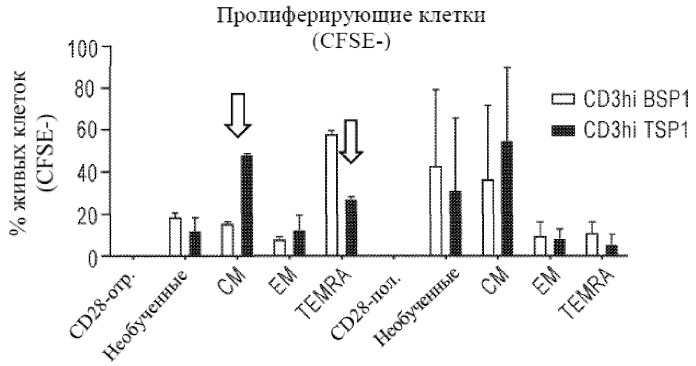
Фиг. 29E



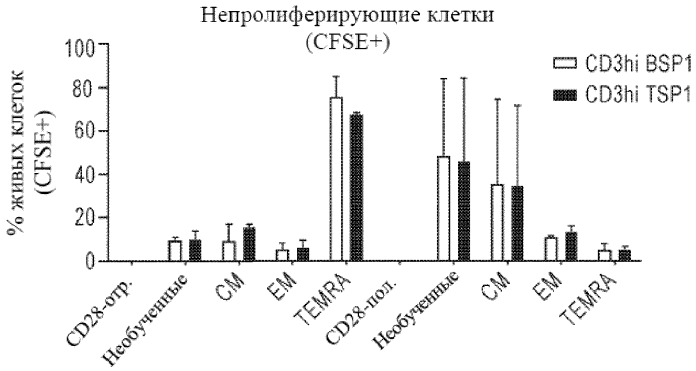
Фиг. 29F



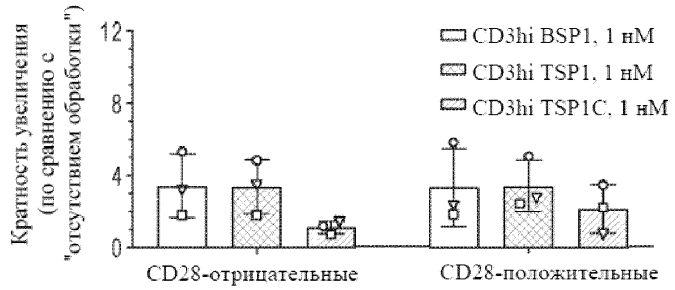
Фиг. 29G



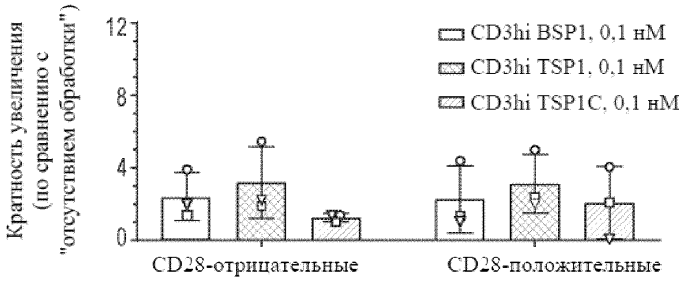
Фиг. 29H



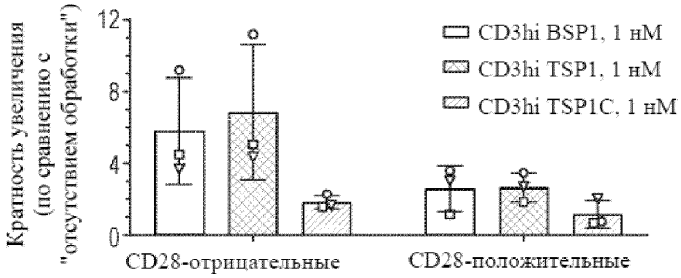
Фиг. 29I



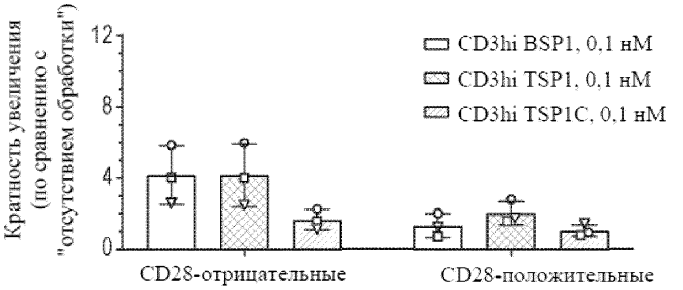
Фиг. 30A



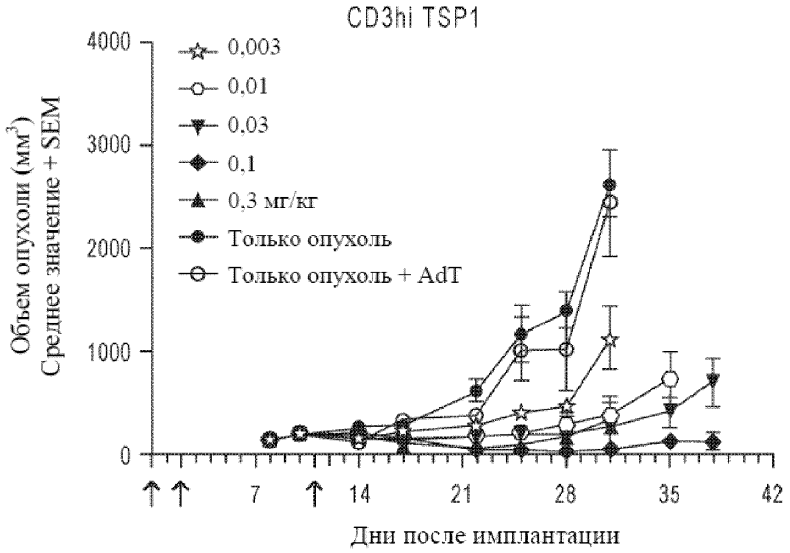
Фиг. 30B



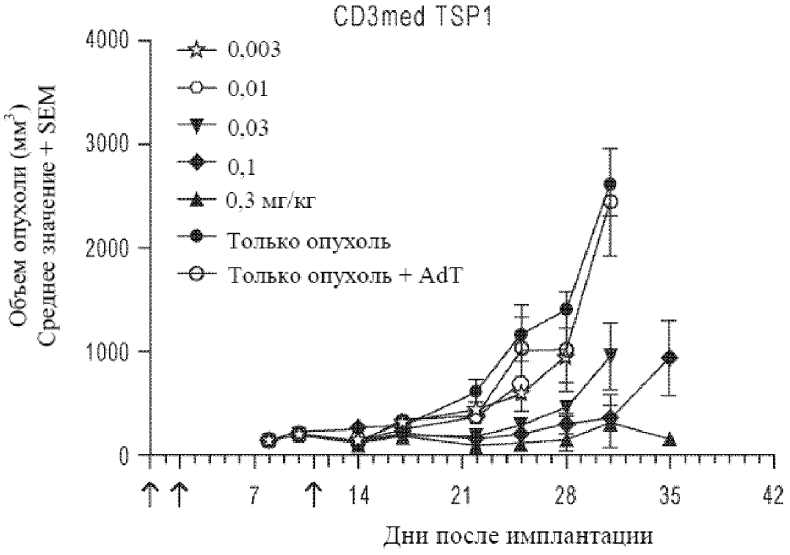
Фиг. 30C



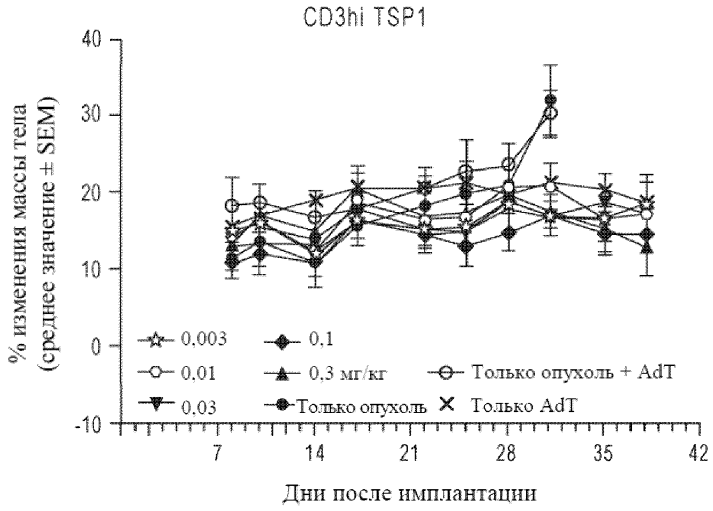
Фиг. 30D



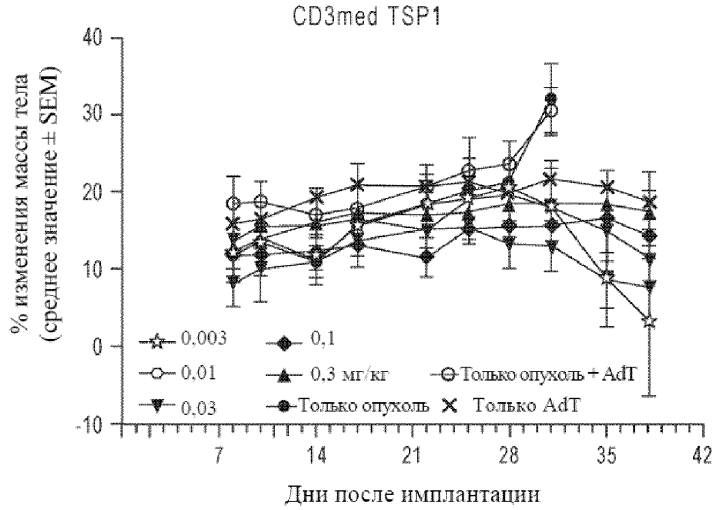
Фиг. 31A



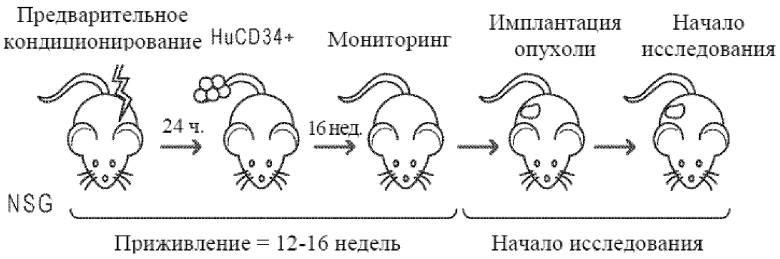
Фиг. 31B



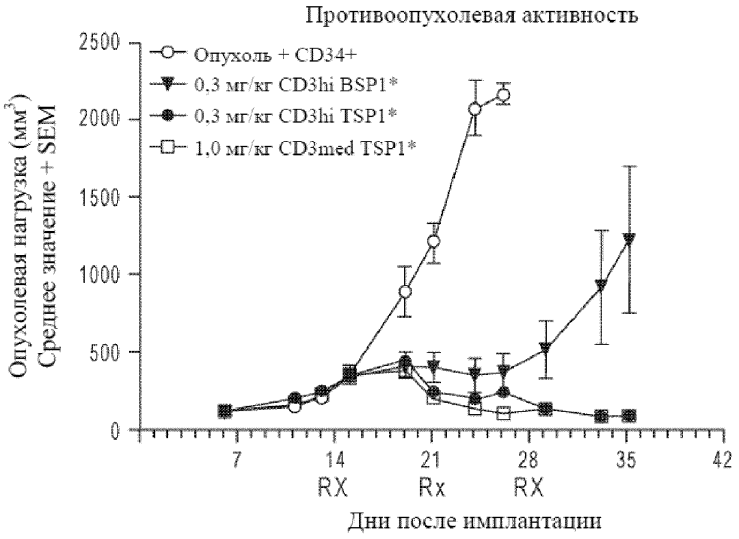
Фиг. 32A



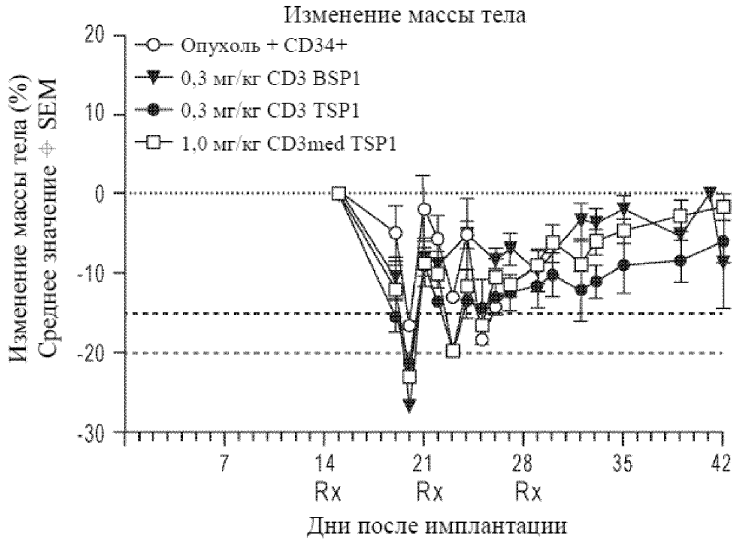
Фиг. 32B



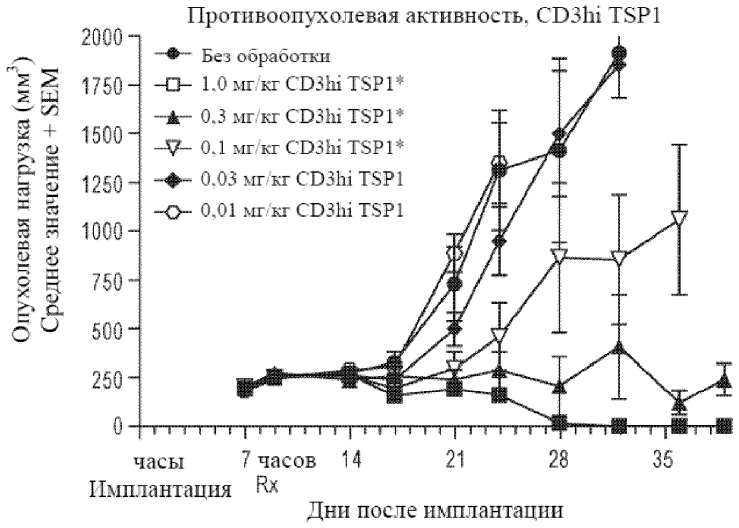
Фиг. 33



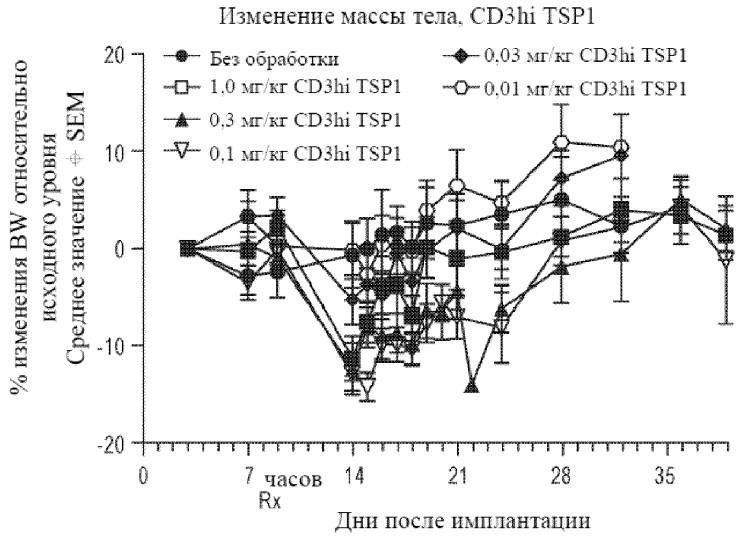
Фиг. 34A



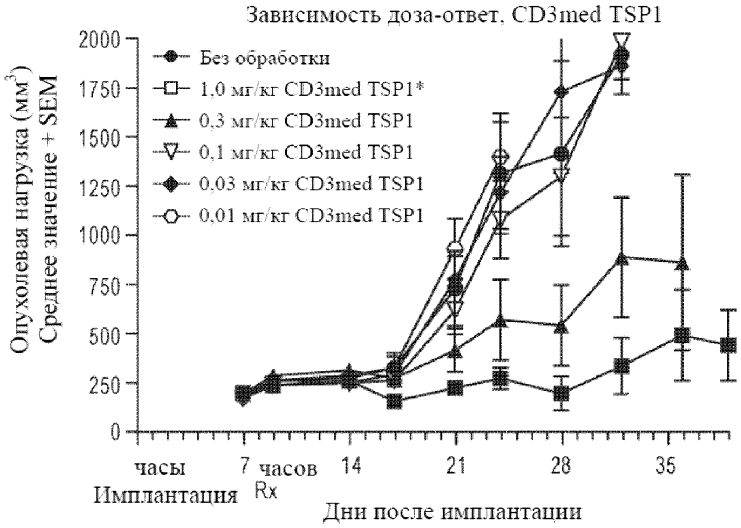
Фиг. 34B



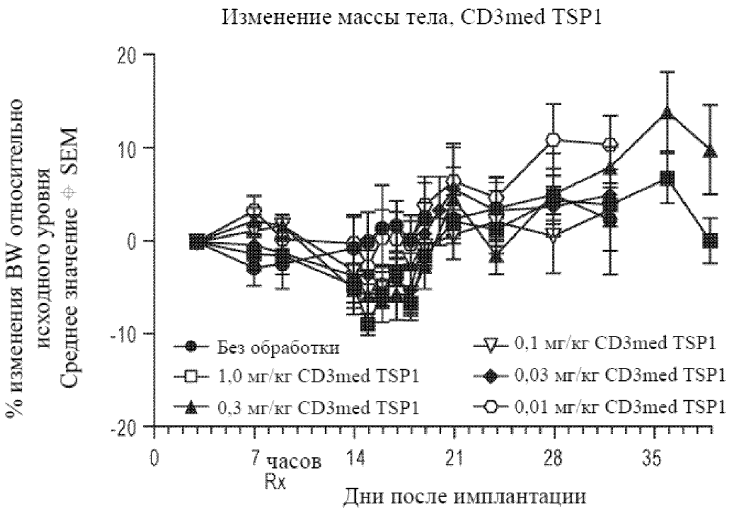
Фиг. 35A



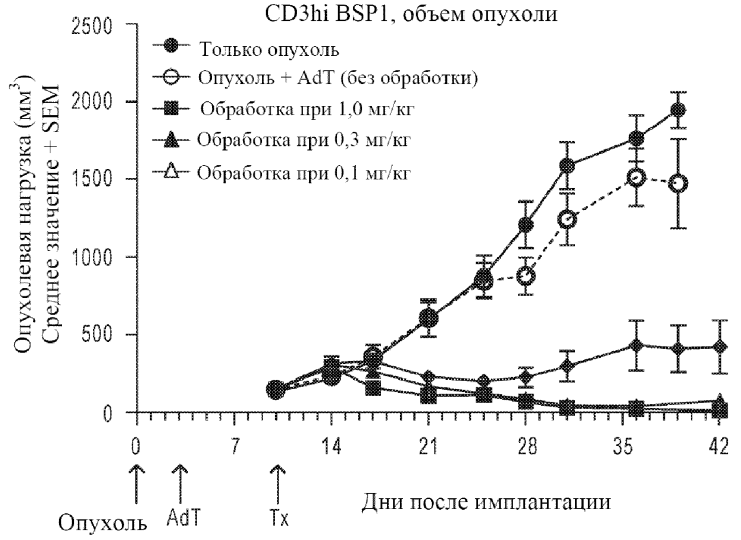
Фиг. 35B



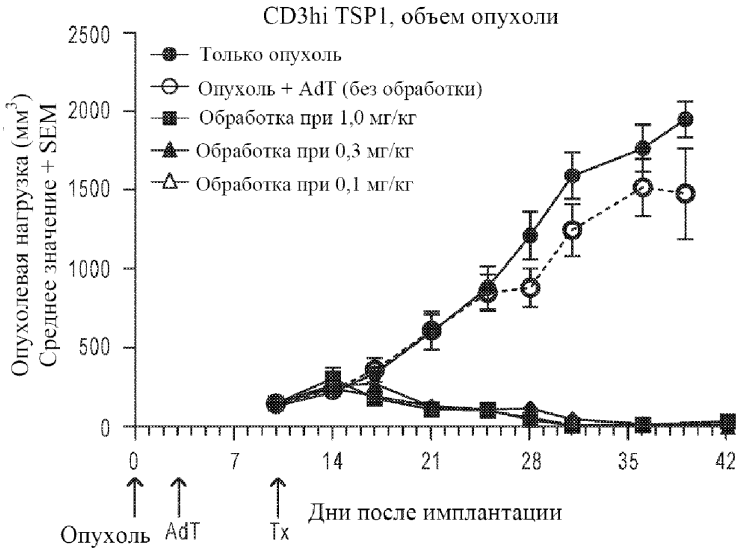
Фиг. 35C



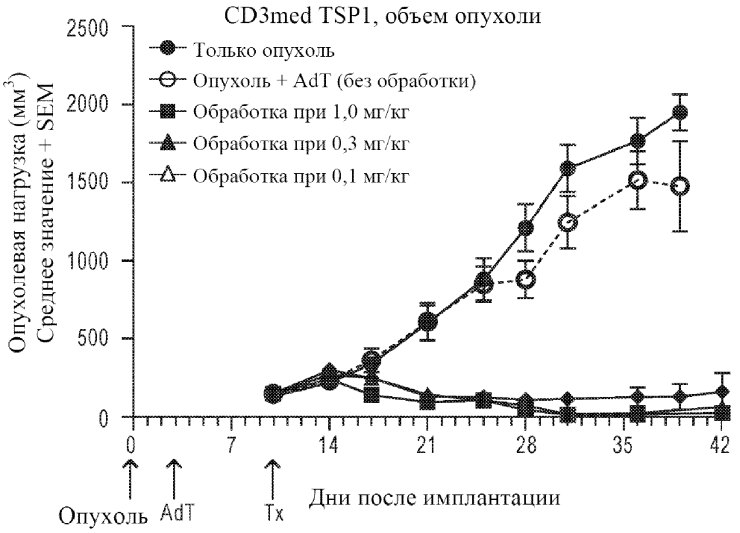
Фиг. 35D



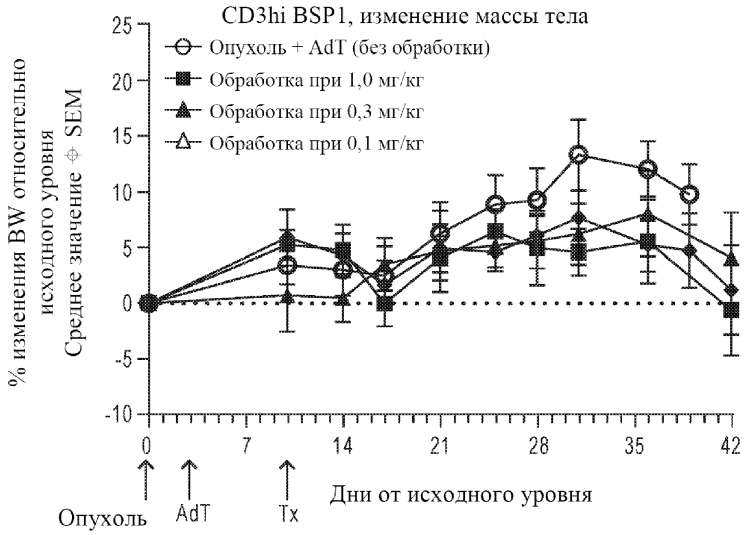
Фиг. 36A



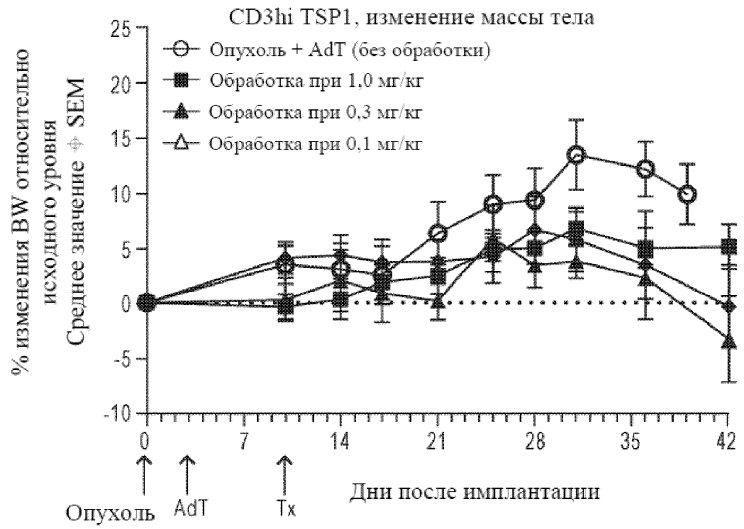
Фиг. 36B



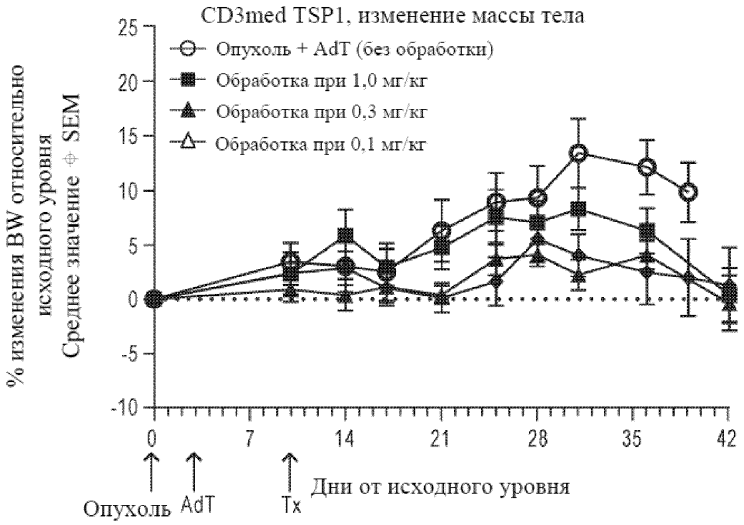
Фиг. 36C



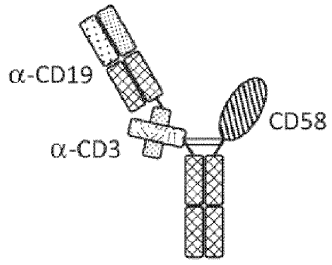
Фиг. 37A



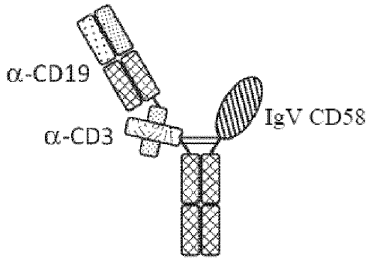
Фиг. 37B



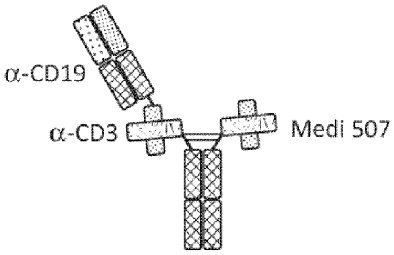
Фиг. 37C



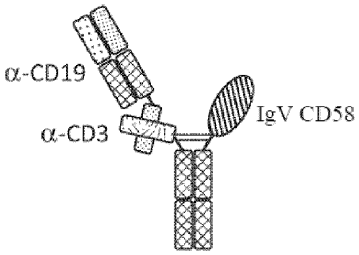
Фиг. 38A



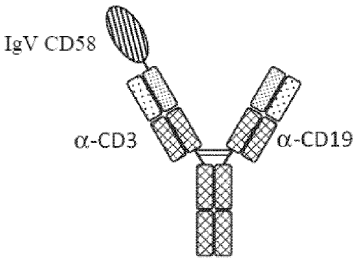
Фиг. 38B



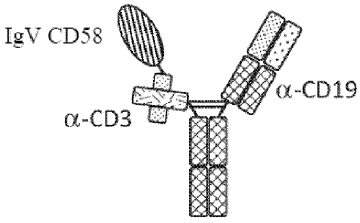
Фиг. 38C



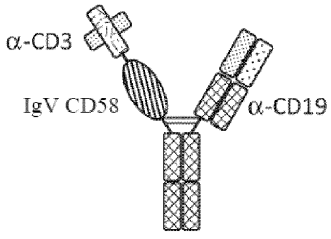
Фиг. 39A



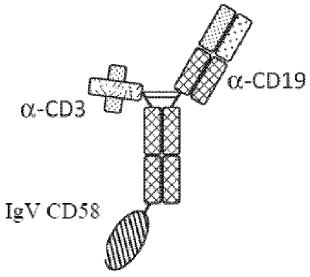
Фиг. 39B



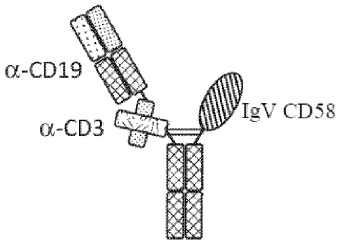
Фиг. 39C



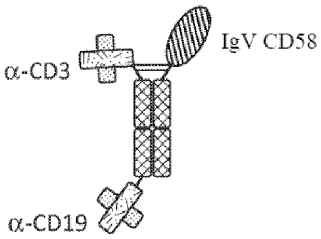
Фиг. 39D



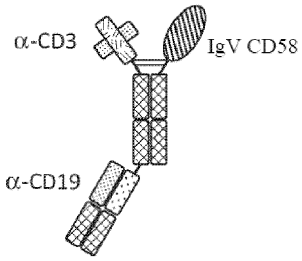
Фиг. 39E



Фиг. 40A



Фиг. 40B



Фиг. 40C