

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991480 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.15(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(54) БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ СО СВЯЗАННЫМ С АНТИ-ФНО ВЫЗЫВАЮЩИМ АПОПТОЗ РЕЦЕПТОРОМ 2 ЛИГАНДА И АНТИ-КАДГЕРИНОМ 17 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/437,770; 17155973.5

(32) 2016.12.22; 2017.02.14

(33) US; EP

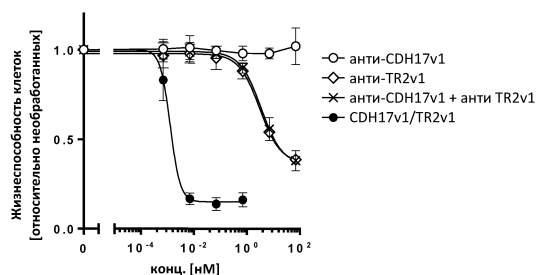
(86) PCT/EP2017/084002

(87) WO 2018/115231 2018.06.28

(88) 2018.08.02

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)(72) Изобретатель:
Кюнкле Клаус-Петер (DE), Фенн
Тимоти (US), Гарсия-Мартинес
Хуан Мануэль (DE), Хо Джейсон
(US), Кёссль Кристиан (DE), Сен
Саурабх, Войнов Владимир (US),
Вернитцниг Андреас (DE), Эрйылмаз
Эртан, Ганесан Раджкумар, Шаабан
Абдулсалам (US)(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к связывающим молекулам, которые специфически связываются со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и кадгерином-17 (CDH17) и к их применению в медицине, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способам их применения в качестве средств для лечения и/или предупреждения рака.



A1

201991480

201991480

A1

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ СО СВЯЗАННЫМ С
АНТИ-ФНО ВЫЗЫВАЮЩИМ АПОПТОЗ РЕЦЕПТОРОМ 2 ЛИГАНДА И АНТИ-
КАДГЕРИНОМ 17 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к связывающим молекулам, которые связываются со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и кадгерином-17 (CDH17), и к их применению в медицине, к содержащим их фармацевтическим композициям и к способам их применения в качестве средств для лечения и/или предупреждения рака.

Предпосылки к созданию изобретения

Рак представляет собой группу заболеваний, обычно основанных на аномальной пролиферации клеток и способности раковых клеток проникать или распространяться по всему организму. Это серьезное заболевание и является основной причиной смерти во всем мире.

Были использованы различные методы лечения в попытке управлять раком или в некоторых случаях лечить рак, включая хирургию, химиотерапию, лучевую терапию и гормональную терапию. Хотя в последние годы были достигнуты успехи в лечении некоторых видов рака, все же еще существует потребность в улучшении лечения этого заболевания.

Биологические молекулы на основе антител предлагают потенциал быть мощными терапевтическими средствами для лечения рака. Антитела предназначены для распознавания и связывания со специфическими белками на поверхности клеток (их антигенами-мишенями), и такие белки могут присутствовать только на поверхности специфических раковых клеток или на иммунных клетках. Это связывание может вызывать целый ряд различных биологических ответных реакций в зависимости от функции их целевого белка-антигена, а также от структуры самого антитела.

Например, некоторые антитела запускают иммунную систему для атаки и уничтожения раковых клеток, либо привлекая иммунные клетки к раковым клеткам, либо напрямую влияя на активность самой иммунной системы. Еще один тип терапии на основе антител связывается с раковыми клетками, чтобы

остановить или уменьшить деление клеток, тем самым замедляя или предотвращая аномальную клеточную пролиферацию. К другим типам антител прикреплены лекарственные препараты или радиоактивные частицы и, следовательно, они доставляют эти терапевтические средства к самой раковой клетке.

Апоптоз является контролируемым клеточным механизмом, когда организм поддерживает клеточный гомеостаз в нормальных тканевых компартментах и удаляет поврежденные клетки.

Существует два основных сигнальных пути, ведущих к апоптозу в клетках млекопитающих: внутренний путь и внешний путь. Внутренний путь инициируется на уровне митохондрий и играет существенную роль в гибели клеток, вызванной химиотерапией или облучением. Напротив, внешний путь смерти инициируется посредством сигналов, опосредованных рецептором смерти, на клеточной поверхности.

Гибель клеток, вызванная внешним путем, была тщательно изучена после сигналов, опосредованных различными членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (ФНО). Суперсемейство ФНО характеризуется последовательностью от двух до пяти богатых цистеином внеклеточных повторов. Рецепторы смерти, принадлежащие к суперсемейству ФНО, имеют гомологичный внутриклеточный домен смерти из примерно 80 аминокислот, который необходим для передачи апоптотических сигналов.

Связанный с ФНО, вызывающий апоптоз лиганд (TRAIL) является природным белковым лигандом, который взаимодействует с двумя типами рецепторов: рецепторами смерти, которые запускают и рецепторами-ловушками, которые ингибируют вызванный посредством TRAIL апоптоз. На сегодняшний день были идентифицированы четыре человеческих рецептора, специфических в отношении TRAIL: рецепторы смерти, DR4 (DR4/TRAIL рецептор 1/TRAILR1) и DR5 (TRAIL рецептор 2/TRAIL-R2/KILLER), и рецепторы-ловушки, DcR1/TRAILR3/TRID и DcR2/TRAILR4. TRAIL также может связываться с остеопротегерином (OPG), растворимым рецептором-ловушкой, с низким сродством.

Нацеливание на рецепторы TRAIL считается пригодным подходом при разработке методов лечения рака, поскольку, если молекула на основе антител может связываться с и активировать рецептор TRAIL, то есть молекулу агониста

рецептора TRAIL, то она может индуцировать и апоптоз в раковых клетках. Как показано во многих доклинических исследованиях, передача сигналов TRAIL эффективно индуцирует апоптоз в многочисленных линиях опухолевых клеток, а не в большинстве нормальных клеток. Тем не менее, сообщается, что

5 нормальные ткани, особенно гепатоциты в печени, также подвержены этому механизму индукции апоптоза. Следовательно, если используют молекулу, которая слишком эффективно активирует путь, то серьезные побочные эффекты могут быть вызваны из-за индукции апоптоза также и в незлокачественных

10 клетках. С другой стороны, если используют только слабо активирующие молекулы, то было показано, что они обладают плохой противораковой активностью, хотя они и хорошо переносятся.

Поэтому существует необходимость в разработке терапевтически эффективных, но безопасных биологических молекул на основе антител, которые могут функционировать в качестве молекул-агонистов рецепторов

15 TRAIL. Таким образом, задача настоящего изобретения состояла в получении молекул-агонистов рецепторов TRAIL, обладающих улучшенным терапевтическим профилем.

Краткое изложение сущности изобретения

В основе настоящего изобретения лежит концепция сочетания

20 антигенсвязывающего участка, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) с антигенсвязывающим участком, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17) в пределах одной связывающей молекулы. Как более подробно обсуждается ниже, одним из преимуществ предлагаемой в

25 изобретении молекулы является то, что апоптоз стимулируется только в клетках, которые представляют TRAILR2 и CDH17 на их поверхности.

Следовательно, первый аспект изобретения относится к связывающей молекуле, имеющей, по меньшей мере, один антигенсвязывающий участок (первый антигенсвязывающий участок), который специфически связывается со

30 связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок (второй антигенсвязывающий участок), который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17).

В предпочтительном варианте осуществления предлагаемой в изобретении связывающей молекулы, молекула является биспецифической и четырехвалентной.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, по меньшей мере, один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17), представляет собой молекулу иммуноглобулина (Ig) (имеющую обычную Y-образную структуру полноразмерного антитела с двумя легкими и двумя тяжелыми цепями) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2), содержит один или несколько scFv.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, один или несколько scFv имеют ориентацию VL-VH от N- до C-конца.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, один или несколько scFv(s) сливаются с C-концом тяжелой цепи молекулы Ig. Например, один scFv сливается с C-концом одной из тяжелых цепей молекулы Ig, а один scFv сливается с C-концом другой тяжелой цепи молекулы Ig. Как таковой, scFv специфический для TRAILR2 сливается с каждой из тяжелых цепей молекулы Ig, образуя тем самым симметричную, биспецифическую и четырехвалентную структуру.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, молекула Ig представляет собой IgG1KO. В другом предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, молекула Ig представляет собой IgG1FcRnmult.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, один или несколько scFv сливаются с молекулой Ig с помощью пептидного линкера, предпочтительно пептидного линкера, имеющего длину примерно от 4 до 20 аминокислот (например, любую из 6, 9, 12, 15 аминокислот).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с TRAILR2 (первый антигенсвязывающий участок), выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков (i) - (xiii):

i) антигенсвязывающий участок, включающий определяющие комплементарность области (CDRs) тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
5 SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3);

ii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.11 (CDR2) и SEQ ID NO.:12 (CDR3);
10

iii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.17 (CDR2) и SEQ ID NO.:18 (CDR3);
15

iv) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3);
20

v) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.29 (CDR2) и SEQ ID NO.:30 (CDR3);
25

vi) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3);
30

vii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3);

viii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3);

ix) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:55 (CDR3);

x) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3);

xi) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3);

xii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3); и

xiii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, который

специфически связывается с TRAILR2 (первый антигенсвязывающий участок) выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков (i) - (xiv):

i) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83;

ii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85;

iii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87;

iv) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89;

v) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91;

vi) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93;

vii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95;

viii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97;

ix) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99;

5 x) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101;

10 xi) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103;

15 xii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105;

20 xiii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107; и

xiv) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109.

25 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с CDH17 (второй антигенсвязывающий участок) выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков (i) - (iv):

30 i) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3);

ii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.:68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3);

iii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3); и

iv) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3), и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с CDH17 (второй антигенсвязывающий участок) выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков (i) - (v):

i) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111;

ii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113;

iii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115;

iv) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID

NO.:116 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117; и

5 v) антигенсвязывающий участок, включающий вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119.

10 В некоторых вариантах осуществления последовательность CDR3 тяжелой цепи SEQ ID NO:272 используют вместо последовательностей CDR3 тяжелой цепи SEQ ID NO:78 в контексте связывающих молекул в соответствии с настоящим изобретением.

В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы представлены в различных аспектах ниже, которые определены их аминокислотной последовательностью тяжелой цепи (например, модифицированной тяжелой цепью с scFv, слитой с С-концом тяжелой цепи Ig),
15 также как и их аминокислотные последовательности легкой цепи включают две тяжелые цепи и две легкие цепи, образуя тем самым симметричную четырехвалентную и биспецифическую структуру.

Другой аспект изобретения обеспечивает связывающую молекулу, имеющую (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
20 SEQ ID NO: 159, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 160, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:
25 163, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, или
30 тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, или тяжелую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173.

Другой аспект изобретения обеспечивает связывающую молекулу, имеющую (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 186, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187, и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 188.

В дополнительном аспекте, представленном в настоящей заявке, обеспечивают связывающую молекулу, имеющую (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 190, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 192, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 194, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 196, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 198, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203.

Другой аспект изобретения обеспечивает связывающую молекулу, имеющую (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 216, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217; или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218.

В дополнительном аспекте, представленном в настоящей заявке, обеспечивают связывающую молекулу, имеющую (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

ID NO: 151, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157, или
5 тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 220, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 222, или тяжелую цепь,
10 содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 224, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225; или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 226, или тяжелую цепь, содержащую
15 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 228, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 230, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную
20 последовательность SEQ ID NO: 231, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 232 и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233.

Еще один аспект изобретения относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей связывающую молекулу в соответствии с изобретением или к
25 вектору экспрессии, содержащему такую молекулу нуклеиновой кислоты.

Еще один аспект изобретения относится к клетке-хозяину, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты в соответствии с изобретением в функциональной ассоциации с последовательностью контроля экспрессии. Кроме того, в настоящей заявке представлена клетка-хозяин, содержащая вектор
30 экспрессии, включающий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую связывающую молекулу, как описано в данной заявке.

Еще один аспект изобретения относится к способу получения связывающей молекулы в соответствии с изобретением, включающему в себя

(а) культивирование клетки-хозяина в соответствии с изобретением в условиях, позволяющих экспрессию молекулы; и,

(б) выделение молекулы.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле в соответствии с изобретением, для применения в медицине.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле в соответствии с изобретением, для применения в лечении рака, предпочтительно колоректального рака (КРР), рака желудка (РЖ), рака поджелудочной железы (РПЖ), рака пищевода или нейроэндокринных опухолей.

10 Еще один аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей связывающую молекулу в соответствии с изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или несколькими другими активными веществами.

15 Еще один аспект изобретения относится к способу лечения рака, включающему в себя введение эффективного количества связывающей молекулы в соответствии с изобретением нуждающемуся в этом пациенту.

Далее в настоящей заявке представлены антитела, специфически связывающиеся с CDH17, включающие (i) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) и SEQ ID NO:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) и SEQ ID NO:63 (CDR3), (ii) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) и SEQ ID NO:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:67 (CDR1), SEQ ID NO:68 (CDR2) и SEQ ID NO:69 (CDR3), (iii) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:70 (CDR1), SEQ ID NO:71 (CDR2) и SEQ ID NO:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:73 (CDR1), SEQ ID NO:74 (CDR2) и SEQ ID NO:75 (CDR3) или (iv) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:76 (CDR1), SEQ ID NO:77 (CDR2) и SEQ ID NO:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:79 (CDR1), SEQ ID NO:80 (CDR2) и SEQ ID NO:81 (CDR3).

20

25

30

Короткое описание фигур

Фигура 1А и В: Схематичное представление предлагаемой в изобретении связывающей молекулы.

Изображен пример связывающей молекулы в соответствии с изобретением, содержащей (i) молекулу Ig, специфически связывающуюся с CDH17, которая содержит две тяжелые и две легкие цепи, и (ii) две молекулы scFv, специфически связывающиеся с TRAILR2. N-конец scFv слит с С-концом каждой из тяжелых цепей молекулы Ig, образуя тем самым симметричную, биспецифическую и четырехвалентную антителообразную молекулу.

Фигура 2: Анализ поверхностной экспрессии белка TRAILR2 (TR2) и CDH17 в клетках Colo-205. Результаты представлены в виде средних значений PE относительно контрольных образцов, содержащих только клетки. Данные являются репрезентативными для четырех независимых экспериментов.

Фигура 3: Влияние инкубации антител на жизнеспособность клеток. Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 часов различными концентрациями (i) только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), (ii) только анти-CDH17v1, (iii) биспецифической молекулы TRAILR2/CDH17 (CDH17v1/TR2v1) или (iv) эквивалентной комбинации отдельных антител TRAILR2 (анти-TR2v1) и CDH17v1. Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 4: Анализ индукции апоптоза (анализ активации каспазы) после инкубации антител. Клетки Colo-205 обрабатывали в течение (А) 2 ч. или (В) 6 ч. различными концентрациями (i) только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), (ii) только анти-CDH17v1 и (iii) биспецифической молекулы CDH17v1/TR2v1. Измеряли (А) активацию каспазы-8 или (В) каспазы-3. Данные выражены в виде средних относительных значений кратного изменения по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Три независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 5: Анализ специфичности биспецифической молекулы CDH17v1/TR2v1. Изобретателями была создана дополнительная биспецифическая молекула, распознающая человеческий TR2 и тринитрофенол (TNP) вместо CDH17. Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями (i) только антитела к TNP, (ii) только анти-

CDH17v1, (iii) только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), (iv) TNP/TR2v1 или (v) биспецифической молекулы CDH17v1/TR2v1, и была измерена жизнеспособность клеток. Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 6: Влияние инкубации антител на негативные клетки CDH17. (А) Анализ поверхностной экспрессии белка TRAILR2 (TR2) и CDH17 в клетках НерG2. Результаты представлены в виде средних значений РЕ относительно контрольных образцов, содержащих только клетки. Данные являются репрезентативными для 3 независимых экспериментов. (В) Клетки НерG2 обрабатывали в течение 72 ч. различными концентрациями (i) только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), (ii) биспецифической молекулы TRAILR2/CDH17 (CDH17v1/TR2v1), или (iii) анти-TRAILR2 в присутствии кросс-линкера, козий анти-человеческий IgG (анти-TR2v1 (сшивание Fc)). Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Пять независимых анализов были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 7: Влияние биспецифических молекул, содержащих различные каркасы IgG, на жизнеспособность клеток. Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1 или анти-TR2v2) и разных биспецифических, четырехвалентных молекул, распознающих человеческий TRAILR2 и человеческий CDH17, содержащих разные каркасы IgG1 (А и С) и IgG4Pro (В). Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 8: Влияние вариантов scFv на жизнеспособность клеток. Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями разных биспецифических молекул, содержащих различные варианты scFv. Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 9: Влияние биспецифических, четырехвалентных молекул, распознающих человеческий TRAILR2 (TR2) и человеческий CDH17 на жизнеспособность клеток. (А-С) Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями разных биспецифических молекул, содержащих
5 разные связующие CDH17 и варианты scFv. (D) Клетки HepG2 обрабатывали в течение 72 часов различными концентрациями различных биспецифических молекул, содержащих различные связующие CDH17 и варианты scFv. В качестве контроля были использованы только анти-TR2v2 (А-D) и анти-CDH17H2 (С-D).
10 Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. По меньшей мере два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 10: Влияние биспецифической молекулы, распознающей человеческий TRAILR2 (TR2) и человеческий CD44v6 на жизнеспособность клеток. (А) Анализ поверхностной экспрессии белка TRAILR2 (TR2) и CD44v6 в
15 клетках Colo-205. Результаты представлены в виде средних значений РЕ относительно контрольных образцов, содержащих только клетки. Оба белка показали значительную экспрессию по сравнению с соответствующими контролями IgG. Данные являются репрезентативными для 3 независимых экспериментов. (В) Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 72 ч. различными
20 концентрациями только анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), только анти-CD44v6 антитела и биспецифической молекулы CD44v6/TR2v1. Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух
экземплярах для каждого условия.

Фигура 11: Влияние инкубации антител на жизнеспособность клеток КРР. (А и В) Анализ поверхностной экспрессии белка TRAILR2 (TR2) и CDH17 в клетках CL-34 (А) и SK-CO-1 (В). Результаты представлены в виде средних значений РЕ относительно контрольных образцов, содержащих только клетки
25 плюс стандартное отклонение. Данные являются репрезентативными для 2 независимых экспериментов. Клетки CL-34 (С) и SK-CO-1 (D) обрабатывали в течение 120 ч. и соответственно 96 ч. различными концентрациями (i) только
30 анти-TRAILR2 (анти-TR2v1), (ii) только анти-CDH17v1 или (iii) CDH17v1/TR2v1. Данные выражены в виде средних относительных значений по сравнению с

необработанным контролем плюс стандартное отклонение. Два независимых анализа были выполнены в двух экземплярах для каждого условия.

Фигура 12: Эффективность четырехвалентной молекулы, распознающей человеческий TRAILR2 (TR2) и человеческий CDH17:

5 биспецифическую молекулу TRAILR2/CDH17 (черные кружки) [CDH17H2/TR2v2-(Ig G1 KO) (A и B) или CDH17H2/TR2v2-(Ig G1 FcRnmut) (C и D)] или контроль носителя (белые кружки) вводили мышам, имеющим опухолевые клетки Colo205 (A и C) или Gp2d (B и D). Объем опухоли (мм³) измеряли после введения в указанные дни и данные выражали в виде медианы
10 объемов опухоли. В каждую группу были включены 8-10 животных.

Фигура 13: Анализ поверхностной экспрессии белка CDH17 в клетках Colo-205 с использованием новых молекул антитела CDH17. Результаты представлены в виде средних значений APC относительно контрольных образцов, содержащих только клетки. Репрезентативные данные
15 дублированного эксперимента.

Фигура 14: Экспрессия белка CDH17 и TRAILR2 в первичном КРР и метастазах печени КРР. Репрезентативные изображения для TRAILR2 и CDH17 с использованием соответствующих первичных антител с последующим обнаружением реагента и инкубацией в растворе DAB.

20 Подробное описание изобретения

Как описано выше, один из подходов к лечению рака заключался в том, чтобы индуцировать апоптоз в раковой клетке с использованием молекул, которые специфически связываются и активируют связанный с ФНО, индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL) опосредованный рецептором
25 апоптозный путь. Как показано во многих доклинических исследованиях, передача сигналов TRAIL эффективно индуцирует апоптоз в многочисленных линиях опухолевых клеток, но не в большинстве нормальных клеток. Тем не менее, сообщается, что нормальные ткани, особенно гепатоциты в печени, также подвержены этому механизму индукции апоптоза.

30 TRAIL с высоким сродством связывается с четырьмя различными рецепторами клеточной поверхности. Два из них, TRAILR1 и TRAILR2, способны инициировать TRAIL-индуцированный апоптоз посредством взаимодействия его внутриклеточного домена смерти с различными адапторными белками и прокаспазой 8. Кластеризация молекул TRAILR1 или

TRAILR2 через лиганд TRAIL облегчает автокаталитическое расщепление и активацию прокаспазы 8, которая, в свою очередь, приводит к индукции апоптоза. TRAILR3 и TRAILR4 являются рецепторами-ловушками, и хотя их внеклеточные домены способны связывать TRAIL, внутриклеточные части рецепторов не содержат домен, способный индуцировать апоптоз при связывании TRAIL.

Сверхэкспрессия рецепторов-ловушек TRAIL может вызывать нечувствительность раковых клеток к присутствию лиганда TRAIL. Специфическое нацеливание на не приманочные, вызывающие смерть рецепторы TRAIL позволяет избежать этой проблемы и представляет собой более эффективное лечение опухолей. Настоящее изобретение направлено на разработку молекул агониста TRAILR2. TRAILR2 широко экспрессируется в широком спектре раковых заболеваний.

Для лечения рака были разработаны несколько TRAILR2-специфических агонистических антител, включая лексатумумаб (HGS-ETR2). Однако эти агонистические антитела недостаточно эффективны в клинической практике. Вероятно, это связано с отсутствием достаточной кластеризации рецептора TRAILR2 и, следовательно, неспособностью эффективно индуцировать апоптоз в раковых клетках.

В другой попытке стимулировать TRAILR2-опосредованный апоптоз в раковых клетках было разработано новое тетрамерное TRAILR2-связывающее нанотело TAS266. В доклинических экспериментах оно продемонстрировало противоопухолевую эффективность, превосходящую обычные нацеленные на TRAILR2 антитела. Тем не менее, было сообщено, что гепатоциты в печени могут быть чувствительными к апоптозу, опосредованному TRAILR2 и, следовательно, нецелевое увеличение кластеризации TRAILR2, которое стимулируется посредством TAS266, имеет риск потенциальной токсичности. Действительно, фаза I клинического испытания TAS266 была прекращена.

Поэтому, если используют молекулу, которая слишком эффективно агонизирует путь, то тогда могут быть вызваны серьезные побочные эффекты, так как апоптоз индуцируется в незлокачественных клетках. С другой стороны, если используют только слабо агонизирующие молекулы, то было показано, что они обладают плохой противораковой активностью, хотя они и хорошо переносятся.

В прошлом были предприняты попытки создать биспецифические молекулы, состоящие из участка связывания рецептора TRAIL и участка, который связывает специфические молекулы раковых клеток на клеточной поверхности, называемые «якорной мишенью». Теоретически, такие биспецифические молекулы связываются исключительно с раковыми клетками, экспрессирующими якорную мишень, и индуцируют апоптоз через их участок связывания с рецептором TRAIL.

Был предложен ряд различных якорных мишеней в качестве подходящих партнеров комбинации для молекулы, связывающей рецепторы TRAIL.

Например, CEA (CEAM5_HUMAN) и CRIPTO были предложены в качестве подходящих якорных мишеней в WO2011039126A1. CEA и CRIPTO связаны с клеточной мембраной с помощью якоря GPI. Тем не менее, CEA и CRIPTO оба легко отщепляются от поверхности клетки и попадают в кровоток из опухолей. Действительно, уровни CEA в сыворотке крови используют в качестве биомаркера для скрининга рака. Как можно понять, CEA и CRIPTO в сыворотке могут связываться с биспецифической молекулой, имеющей двойное связывание с рецептором TRAIL, и этими якорными мишенями. Следовательно, CEA и CRIPTO в сыворотке будут не только конкурировать с мембраносвязанными якорными белками, но также могут увеличивать вероятность активации рецептора TRAIL в клетках, не экспрессирующих CEA или CRIPTO, и тем самым могут вызывать нежелательные побочные эффекты.

FAP (белок активации фибробластов) также был предложен в качестве якорной мишени. Однако FAP экспрессируется только на активированных клетках фибробластов, которые расположены в строме опухоли. FAP не экспрессируется в эпителиальных раковых клетках. Следовательно, биспецифическая молекула FAP будет функционировать только для стимулирования апоптоза в тех раковых клетках, которые находятся в тесном физическом контакте с активированным фибробластом (Brünker et al., *Molecular Cancer Therapeutics* (2016), 15(5):946-957). Опухолевые клетки, которые не находятся в прямом контакте с активированным фибробластом, не будут затронуты этим лечением и будут продолжать разрастаться. Поэтому существуют явные недостатки использования FAP в качестве якорной мишени для апоптоза, опосредованного TRAIL-рецептором в раковых клетках. Кроме того, поскольку активированные клетки фибробластов также обнаруживаются в

местах ремоделирования тканей, включая фиброз печени, фиброз легких, артериосклероз и артрит, биспецифическая молекула, нацеленная на рецепторы FAP и TRAIL, может потенциально закрепляться на поверхности активированных фибробластов и вызывать апоптоз на соседних нормальных TRAIL-чувствительных клетках в печени или других органах.

Точно так же MCSP (меланома-ассоциированный хондроитинсульфат протеогликан) и ROBO4 (кольцевой гомолог 4) были предложены в качестве якорных мишеней (He Yuan et al., The Journal of Investigative Dermatology (2016), 136(2):541-544; WO2011039126A1). Помимо экспрессии на клеточной поверхности меланом, MCSP в основном экспрессируется в новообразованных сосудах. ROBO4 специфически экспрессируется в эндотелиальных клетках. Оба описаны в местах ангиогенеза в различных типах опухолей. Следовательно, как и в случае с FAP, и за единственным исключением меланом, экспрессирующих MCSP, для эффективности биспецифическая молекула, нацеленная на MCSP или ROBO4, и TRAIL-рецептор будет функционировать только для стимулирования апоптоза в раковых клетках, если они находятся в тесном физическом контакте с эндотелиальными клетками. Это не всегда возможно, так как опухоль быстро перерастает свое кровоснабжение по мере роста. По этой причине, опять же, существуют недостатки при использовании этих молекул в качестве якорных мишеней.

Кроме того, сообщалось, что биспецифическое антитело, нацеленное на TRAILR2 и LT β R (рецептор лимфотоксина-бета) активно ингибирует рост опухоли в моделях ксенотрансплантата опухоли мыши на уровнях, сопоставимых или превышающих комбинацию соответствующих родительских антител (Michaelson et al., mAbs (2009), 1(2):128-141). Было показано, что передача сигналов LT β R у мышей является критической для регенерации печени, где LT β R экспрессируется на зрелых гепатоцитах (Anders R.A. et al. J Immunol (2005), 175(2):1295-1300). Подобно FAP, передача сигналов LT β R широко активируется во время хронического воспаления печени у пациентов с вирусным и невирусным гепатитом, холангитом и ГЦК. В частности, была описана его экспрессия в гепатоцитах (Наубаеск J. et al. Cancer Cell (2009), 16(4): 295-308). Нацеливание на LT β R и TRAIL рецептор может потенциально закрепляться на поверхности LT β R-экспрессирующих гепатоцитов, которые чувствительны к

активации TRAILR2, и, таким образом, могут потенциально вызывать токсичность для печени.

В заключение, ТЕНАСЦИН С также был предложен в качестве пригодной якорной мишени. ТЕНАСЦИН С является секретируемым белком и, следовательно, не прикрепляется к клеточной мембране. Это представляет собой еще один пример косвенного механизма индукции апоптоза в раковых клетках. Как и в случае якорных стратегий с MCSP или ROBO4, фрагмент ТЕНАСЦИН С должен находиться в правильной ориентации по отношению к молекулам TRAILR2 на мембране раковых клеток для осуществления апоптоза. Кроме того, экспрессия ТЕНАСЦИНА С также повышается при хронических заболеваниях печени и ожидается, что лечение биспецифической молекулой, содержащей агонист TRAIL, ухудшит состояние.

Следовательно, в настоящее время существуют проблемы терапевтической модуляции апоптического пути, опосредованного рецептором TRAIL, особенно в раковых клетках.

Поэтому авторы изобретения решили идентифицировать якорные белки, которые не присутствуют в значительных количествах в сыворотке и были локализованы в раковых клетках, которые коэкспрессируют TRAILR2. Важно отметить, что изобретатели решили выбрать якорные белки, которые не экспрессировались в печени из-за потенциальной токсичности для печени, описанной выше.

Авторы настоящего изобретения идентифицировали кадгерин-17 как потенциально подходящую якорную мишень, которую можно использовать в комбинации с молекулой, связывающей рецептор TRAIL.

Кадгерин-17 (CDH17) является членом суперсемейства кадгеринов, генов, кодирующих кальций-зависимые, мембранно-связанные гликопротеины. Кодированный белок является кадгериноподобным, состоящим из внеклеточной области, содержащей 7 кадгериновых доменов, и трансмембранной области, но лишенной цитоплазматического домена, консервативного среди других членов суперсемейства кадгеринов.

Авторы изобретения проанализировали экспрессию CDH17 в неопухолевых тканях. ИГХ исследования выявили гомогенное окрашивание эпителия CDH17 в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки и толстой кишки. Гетерогенное

окрашивание эпителия было также обнаружено в желчном пузыре, желудке и эпителии внутриванкреатических протоков.

До настоящего времени не было опубликовано репрезентативных исследований, раскрывающих коэкспрессию TRAILR2 и CDH17 в опухолях. 5
Высокое преобладание было показано последовательно для экспрессии CDH17 (88-100%), а также для TRAILR2 (87-100%) в КРР. При РЖ, CDH17 также был продемонстрирован в 56-90% всех случаев, причем значительно выше частота 10
кишечных типов по сравнению с диффузными, в то время как было показано, что TRAILR2 конститутивно экспрессируется на высоких уровнях в первичной и метастатической карциномах желудка. При РПЖ, экспрессия CDH17 может быть показана в 50-82% всех случаев, а TRAILR2 в 81% (Gallmeier et al., PLoS One. 2013;8(2):e56760; Ito et al., Virchows Arch. 2005 Oct;447(4):717-22; Koornstra et al., Eur J Cancer. 2005 May;41(8):1195-202; Koyama et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2002 Feb;128(2):73-9; Luque-Garcia et al., Proteomics. 2010 Mar;10(5):940-52; 15
Panarelli et al., Am J Clin Pathol. 2012 Aug;138(2):211-22; Su et al., Mod Pathol. 2008 Nov;21(11):1379-86; Takamura et al., Cancer Sci. 2003 May;94(5):425-30; van Geelen et al., J Clin Oncol. 2006 Nov 1;24(31):4998-5004.).

Следовательно, авторы изобретения провели это исследование и показали, что TRAILR2 и CDH17 коэкспрессируются в различных опухолях (например, 20
колоректальном раке (КРР), раке желудка (РЖ) и раке поджелудочной железы (РПЖ)), с незначительной или без коэкспрессии в незлокачественных клетках. Примечательно, что CDH17 не был обнаружен в нормальной ткани печени или гепатоцитах с заявленной чувствительностью к активации TRAILR2.

Важно отметить, что до настоящего изобретения не было раскрыто или 25
даже отдаленно не предполагалось получить связывающие молекулы, нацеленные на эти два антигена.

Соответственно, авторы изобретения получили связывающие молекулы, включающие по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с TRAILR2 и по меньшей мере один 30
антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с CDH17.

Из сопутствующих экспериментальных данных видно, что такие молекулы способны индуцировать апоптоз *in vitro* в клетках, где экспрессируются и CDH17, и TRAILR2, и в терапевтически приемлемом количестве молекулы в соответствии с изобретением. Важно, что, как показано в примерах, одни и те же

молекулы практически не вызывают апоптоза в клетках, экспрессирующих TRAILR2, а не CDH17. Следовательно, предлагаемые в настоящем изобретении связывающие молекулы потенциально могут быть терапевтически эффективными при раке, при котором раковые клетки экспрессируют как CDH17, так и TRAILR2. В одном аспекте связывающие молекулы в соответствии с настоящим изобретением не влияют на CDH17-негативные клетки печени, тем самым снижая риск токсичности для печени. Кроме того, связывающие молекулы в соответствии с изобретением (например, связывающие молекулы с (i) двумя тяжелыми цепями, каждая из которых содержит переменную область тяжелой цепи, специфичную для CDH17, константные домены IgG и scFv, специфические для TRAILR2 и (ii) две легкие цепи, каждая из которых содержит переменную область легкой цепи, специфичную для CDH17), как показано, являются стабильными с содержанием мономеров выше 95%, что дополнительно подтверждает их терапевтическую применимость.

Следовательно, молекулы, связывающие CDH17/TRAILR2 в соответствии с изобретением обладают явными преимуществами по сравнению с молекулами, известными из уровня техники и могут быть использованы для лечения рака, включая колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ) и рак поджелудочной железы (РПЖ).

Кроме того, способность CDH17 усиливать агонистический эффект молекулы, связывающей рецептор TRAIL с TRAILR2 не является общей для всех белков клеточной поверхности. Это известно, поскольку авторы изобретения исследовали, может ли CD44v6 также быть подходящей якорной мишенью. CD44v6 является сплайсинговым вариантом повсеместно экспрессируемого поверхностного гликопротеина CD44, и, как известно, является ассоциированным с опухолью антигеном с предпочтительным паттерном экспрессии в опухоли над нормальными тканями. Однако, как показано в прилагаемых Примерах, CD44v6 не функционирует в качестве якорного белка, поскольку он не усиливает агонистический эффект молекулы, связывающей рецептор TRAIL. Следовательно, полезность CDH17 в качестве якорной мишени не предсказуема просто на основании профиля экспрессии белка.

В первом аспекте изобретения предложена связывающая молекула, имеющая по меньшей мере один антигенсвязывающий участок (первый антигенсвязывающий участок), который специфически связывается со

связанным с ФНО индуцирующим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок (второй антигенсвязывающий участок), который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17).

5 Как указано выше, до настоящего изобретения не было раскрыто или даже отчасти не было предположения получить связывающие молекулы, которые могут специфически связываться с TRAILR2 и CDH17. Тем не менее, в отдельности каждый белок и связанные с ним гены известны в данной области и хорошо представлены в биологических базах данных.

10 Во избежание неопределенности, под «связанным с ФНО индуцирующим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2)» изобретатели подразумевают человеческий белок, представленный в UniProt O14763 <http://www.uniprot.org/uniprot/O14763>, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую этот белок.

15 Во избежание неопределенности, под «кадгерином-17 (CDH17)» изобретатели подразумевают человеческий белок, представленный в UniProt Q12864 <http://www.uniprot.org/uniprot/Q12864>, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую этот белок.

Настоящее изобретение относится к связывающим молекулам, которые
20 имеют специфичности связывания по меньшей мере для двух разных мишеней. В отношении настоящего изобретения связывающие молекулы получены из антител. Методики получения связывающих молекул включают, но не ограничиваются этим, рекомбинантную коэкспрессию двух пар тяжелой цепи и легкой цепи иммуноглобулина, имеющих различную специфичность (см.
25 Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829 и Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)), и технику «выступ-во-впадину» (см., например, Патент США № 5,731, 168). Связывающие молекулы в соответствии с изобретением также могут быть получены путем конструирования белков с использованием эффекта электростатического взаимодействия для получения
30 Fc-гетеродимерных молекул антител (WO 2009/089004A1); сшивания двух или нескольких антител или фрагментов (см., например, патент США № 4,676,980 и Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)); использования лейциновых застёжек для получения биспецифических антител (см., например, Kostelny et al., Immunol., 148(5): 1547-1553 (1992)); использования технологии «диатела» для получения

фрагментов биспецифических антител (см., например, Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444- 6448 (1993)); и использования одноцепочечных димеров Fv (sFv) (см., например, Gruber et al., /. Immunol., 152:5368 (1994)); и путем получения триспецифических антител, как описано, например, в Tutt et al. /. Immunol. 147: 60 (1991).

Термины, конкретно не определенные в настоящей заявке, должны иметь значения, которые будут приданы им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, как используют в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие условные обозначения.

Используемый в настоящей заявке термин «антигенсвязывающий участок» включает переменный домен тяжелой цепи (V_H) и переменный домен легкой цепи (V_L), полученный из антитела. В таком случае каждый переменный домен содержит 3 CDR. В одном аспекте антигенсвязывающий участок согласно настоящему изобретению или определенные части белка, как правило, получают из антитела. Обобщенная структура антител или молекул иммуноглобулина хорошо известна специалистам в данной области.

«Антитела» или «молекулы иммуноглобулина» (также известные как иммуноглобулины, сокращенно Ig) представляют собой белки гамма-глобулина, которые можно обнаружить в крови или других жидкостях организма позвоночных, и используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации посторонних объектов, таких как бактерии и вирусы. Они обычно состоят из базовых структурных единиц - каждая с двумя большими тяжелыми цепями и двумя меньшими легкими цепями - для формирования, например, мономеров с одной единицей, димеров с двумя единицами или пентамеров с пятью единицами. Антитела могут связываться посредством нековалентного взаимодействия с другими молекулами или структурами, известными как антигены. Это связывание является специфическим в том смысле, что антитело будет связываться только с конкретной структурой с высоким сродством. Уникальную часть антигена, распознаваемого антителом, называют эпитопом или антигенной детерминантой. Часть антитела, связывающуюся с эпитопом, иногда называют паратопом и она находится в так называемом переменном домене или переменной области (Fv) антитела. Переменный домен включает

три так называемых определяющих комплементарность области (CDR), разнесенных каркасными областями (FR).

В контексте данного изобретения ссылка на CDR основана на определении CCG, также называемом IMGT (Lefranc MP, Pommié C, Ruiz M, Giudicelli V, Foulquier E, Truong L, Thouvenin-Contet V, Lefranc G. «IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains.» Dev Comp Immunol. 2003 Jan; 27(1):55-77; Giudicelli V, Brochet X, Lefranc MP. «IMGT/V-QUEST: IMGT standardized analysis of the immunoglobulin (IG) and T cell receptor (TR) nucleotide sequences». Cold Spring Harb Protoc. 2011;2011(6):695–715. Альтернативное определение CDR основано на Chothia (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 1987, 196: 901–917), вместе с Кабат (Е.А. Kabat, T.T. Wu, H. Bilofsky, M. Reid-Miller and H. Perry, Sequence of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda (1983)).

Используемые в настоящей заявке выражения «вариабельные домены» или «вариабельная область» или Fv означают каждую из пары легких и тяжелых цепей, которая непосредственно участвует в связывании антитела с антигеном. Вариабельный домен легкой цепи обозначен аббревиатурой «VL», а вариабельный домен тяжелой цепи обозначен аббревиатурой «VH». Вариабельные домены легкой и тяжелой цепей имеют одинаковую общую структуру, и каждый домен содержит четыре каркасных (FR) области, последовательности которых являются консервативными, соединенными тремя HVR (или CDR). Каркасные области принимают конформацию бета-листа, и CDR могут образовывать петли, соединяющие структуру бета-листа. CDR в каждой цепи удерживаются в своей трехмерной структуре каркасными областями и вместе с CDR из другой цепи образуют антигенсвязывающий участок. Области CDR3 тяжелой и легкой цепей антитела играют особенно важную роль в специфичности/аффинности связывания антител в соответствии с изобретением и, следовательно, представляют собой еще один объект изобретения. Термин «константные домены» или «константная область», используемый в настоящей заявке, обозначает сумму доменов антитела, отличных от вариабельной области. Такие константные домены и области хорошо известны в уровне техники и, например, описаны у Kabat et al. («Sequence of proteins of immunological interest», US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Публикация №91).

«Fc-часть» антитела не участвует непосредственно в связывании антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные функции. «Fc-часть антитела» является термином, хорошо известным специалисту в данной области техники и определяемым на основе расщепления антител папаином. В зависимости от

5 аминокислотной последовательности константной области их тяжелых цепей антитела или иммуноглобулины делятся на классы: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. В соответствии с константными областями тяжелой цепи различные классы иммуноглобулинов называются α , δ , ϵ , γ и μ соответственно. Некоторые из них могут быть далее разделены на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3,

10 и IgG4, IgA1 и IgA2. Fc-часть антитела непосредственно участвует в ADCC (антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность) и CDC (комплементзависимая цитотоксичность) на основе активации комплемента, связывания C1q и связывания Fc-рецептора. Активация комплемента (CDC) инициируется связыванием фактора комплемента C1q с Fc-частью большинства

15 подклассов антител IgG. Хотя влияние антитела на систему комплемента зависит от определенных условий, связывание с C1q вызывается определенными участками связывания в части Fc. Такие участки связывания известны в уровне техники и описаны, например, у Boakle et al., Nature 282 (1975) 742-743, Lukas et al., J. Immunol. 127 (1981) 2555-2560, Brunhouse and Cebra, Mol. Immunol. 16

20 (1979) 907-917, Burton et al., Nature 288 (1980) 338-344, Thommesen et al., Mol. Immunol. 37 (2000) 995-1004, Idusogie et al., J. Immunol. 164 (2000) 4178-4184, Hezareh et al., J. Virology 75 (2001) 12161- 12168, Morgan et al., Immunology 86 (1995) 319-324, EP 0307434. Такими участками связывания являются, например, L234, L235, D270, N297, E318, K320, K322, P331 и P329 (нумерация в

25 соответствии с индексом ЕС по Кабату, см. ниже). Наиболее важными среди этих остатков в обеспечении связывания рецептора C1q и Fc γ в IgG1 являются L234 и L235 (Hezareh et al., J. Virology 75 (2001) 12161- 12168). Антитела подкласса IgG1 и IgG3 обычно демонстрируют активацию комплемента и связывание C1q и C3, тогда как IgG2 и IgG4 не активируют

30 систему комплемента и не связывают C1q и C3.

Кроме того, в данной области техники были разработаны антитела и их сделали универсальными инструментами в медицине и технике. Таким образом, в контексте настоящего изобретения термины «молекула антитела» или «антитело» (используемые здесь как синонимы) включают не только антитела,

как они могут быть обнаружены в природе, например, включающие две легкие цепи и две тяжелые цепи, или просто две тяжелые цепи, как у видов верблюдов, но и, кроме того, охватывают все молекулы, содержащие по меньшей мере один паратоп со специфичностью связывания с антигеном и структурным сходством с

5 вариабельным доменом иммуноглобулина.

Таким образом, антитело может охватывать моноклональное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело, фрагмент антитела, в частности фрагмент Fv, Fab, Fab' или F(ab')₂, одноцепочечное антитело, в частности одноцепочечный вариабельный фрагмент

10 (scFv), иммунофармацевтическое средство на основе модульного белка малого размера (SMIP), доменное антитело, нанотело, диатело. Антитело может иметь эффекторную функцию, такую как ADCC или CDC, которая обычно опосредуется Fc-частью (константной областью антитела) антитела, или оно может не иметь эффекторной функции, например, из-за отсутствия Fc-части или

15 наличия заблокированной маскированной Fc-части, по существу, Fc-части, которая не распознается или недостаточно распознается иммунными клетками или компонентами иммунной системы, такими как система комплемента. Моноклональные антитела (mAb) представляют собой моноспецифические антитела, которые являются идентичными по аминокислотной

20 последовательности. Они могут быть получены с помощью гибридной технологии из гибридной клеточной линии (называемой гибридомой), представляющей собой клон слияния специфической антителопродуцирующей В-клетки с миеломной (В-клеточного рака) клеткой (Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature

25 1975;256:495-7.). Альтернативно, моноклональные антитела могут быть получены путем рекомбинантной экспрессии в клетках-хозяевах (Norderhaug L, Olafsen T, Michaelsen TE, Sandlie I. (May 1997). "Versatile vectors for transient and stable expression of recombinant antibody molecules in mammalian cells." J Immunol Methods 204 (1): 77-87; см. также ниже). «Рекомбинантное антитело» или

30 «рекомбинантная связывающая молекула» представляет собой антитело или связывающую молекулу, которые были получены с помощью рекомбинантно сконструированной клетки-хозяина. Оно может быть выделено или очищено.

Для применения у человека часто желательно снизить иммуногенность антител, первоначально полученных от других видов, таких как мышь. Это

можно сделать с помощью конструирования химерных антител или с помощью процесса, называемого «гуманизация». В этом контексте под «химерным антителом» понимают антитело, содержащее часть последовательности (например, вариабельный домен), полученную из одного вида (например, мыши), слитую с частью последовательности (например, константными доменами), полученную из другого вида (например, человека). «Гуманизированное антитело» представляет собой антитело, содержащее вариабельный домен, первоначально полученный из нечеловеческого вида, в котором определенные аминокислоты были мутированы, чтобы сделать общую последовательность этого вариабельного домена более похожей на последовательность вариабельного домена человека. Способы химеризации и гуманизации антител хорошо известны в данной области (Billetta R, Lobuglio AF. "Chimeric antibodies". Int Rev Immunol. 1993;10(2-3):165-76; Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). "Reshaping human antibodies for therapy". Nature: 332:323).

«Гуманизированное» антитело относится к антителу, содержащему аминокислотные остатки из гипервариабельных областей (HVR), отличных от человека, и аминокислотные остатки из FR человека. В некоторых вариантах осуществления гуманизированное антитело будет включать, по существу, все по меньшей мере один и, как правило, два вариабельных домена, в которых все или, по существу, все HVR (например, определяющие комплементарность области (CDR)) соответствуют доменам антитела, не принадлежащего человеку, и все или практически все каркасные области (FR) соответствуют таковым человеческого антитела. Гуманизированное антитело необязательно может содержать по меньшей мере часть константной области антитела, полученной из человеческого антитела. «Гуманизированная форма» антитела, например, антитело, не относящееся к человеку, относится к антителу, которое подверглось гуманизации.

Кроме того, были разработаны технологии для создания антител на основе последовательностей, полученных из генома человека, например, путем фагового дисплея или использования трансгенных животных (WO 90/05144; D. Marks, H.R. Hoogenboom, T.P. Bonnert, J. McCafferty, A.D. Griffiths and G. Winter (1991) "By-passing immunisation. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage." J.Mol.Biol., 222, 581-597; Knappik et al., J. Mol. Biol. 296: 57-86, 2000; S. Carmen and L. Jermutus, "Concepts in antibody phage display". Briefings in

Functional Genomics and Proteomics 2002 1(2):189-203; Lonberg N, Huszar D. "Human antibodies from transgenic mice". Int Rev Immunol. 1995;13(1):65-93.; Brüggemann M, Taussig MJ. "Production of human antibody repertoires in transgenic mice". Curr Opin Biotechnol. 1997 Aug; 8(4):455-8.). Такие антитела являются
5 «антителами человека» в контексте настоящего изобретения.

Антитело может также включать фрагменты иммуноглобулинов, которые сохраняют антигенсвязывающие свойства, такие как фрагменты Fab, Fab' или F(ab')₂. Такие фрагменты могут быть получены путем фрагментации иммуноглобулинов, например, протеолитическим расщеплением или
10 рекомбинантной экспрессией таких фрагментов. Например, расщепление иммуноглобулина может быть выполнено с помощью рутинных методов, например, с использованием папаина или пепсина (WO 94/29348). При расщеплении антител папаином обычно образуются два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, так называемые Fab-фрагменты, каждый с
15 одним антигенсвязывающим участком и остаточным Fc-фрагментом. Обработка пепсином дает F(ab')₂. В молекулах Fab каждый переменный домен слит с константным доменом иммуноглобулина, предпочтительно человеческого происхождения. Таким образом, переменный домен тяжелой цепи может быть присоединен к домену CH1 (так называемый фрагмент Fd), и переменный
20 домен легкой цепи может быть слит с доменом CL. Молекулы Fab могут быть получены путем рекомбинантной экспрессии соответствующих нуклеиновых кислот в клетках-хозяевах, см. ниже.

Был разработан ряд технологий для помещения переменных доменов иммуноглобулинов или молекул, полученных из таких переменных доменов, в
25 другой молекулярный контекст. Они также должны рассматриваться как «антитела» в соответствии с настоящим изобретением. Как правило, эти молекулы антител имеют меньший размер по сравнению с иммуноглобулинами и могут содержать одну аминокислотную цепь или несколько аминокислотных цепей. Например, одноцепочечный переменный фрагмент (scFv) представляет
30 собой слияние переменных областей тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов, связанных вместе с коротким линкером, обычно серином (S) или глицином (G) (WO 88/01649; WO 91/17271; Huston et al; International Reviews of Immunology, том 10, 1993, 195 - 217). «Однодоменные антитела» или «нанотела» содержат антигенсвязывающий сайт в одном Ig-подобном домене

(WO 94/04678; WO 03/050531, Ward et al., Nature. 1989 Oct 12;341(6242):544-6; Revets et al., Expert Opin Biol Ther. 5(1):111-24, 2005). Одно или несколько однодоменных антител со специфичностью связывания для одного и того же или другого антигена могут быть связаны вместе. Диатела представляют собой молекулы двухвалентных антител, состоящие из двух аминокислотных цепей, содержащих два переменных домена (WO 94/13804, Holliger et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6444-8). Другими примерами антителоподобных молекул являются антитела суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF; Srinivasan and Roeske, Current Protein Pept. Sci. 2005, 6(2): 185-96). Другая концепция приводит к так называемому иммунофармацевтическому средству на основе модульного белка малого размера (SMIP), которое содержит домен Fv, связанный с одноцепочечным шарнирным и эффекторным доменами, лишенный константного домена CH1 (WO 02/056910).

В отношении настоящего изобретения первый аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17).

Используемый в настоящей заявке термин «связывание» или «специфическое связывание» относится к связыванию антитела или антигенсвязывающего участка (например, в связывающей молекуле, описанной в настоящей заявке) с эпитопом антигена в анализе *in vitro*. Средство представляет собой взаимодействие между одним антигенсвязывающим участком на молекуле антитела и одним эпитопом. Оно выражается константой равновесной ассоциации $K_a = k_{on}/k_{off}$ или константой равновесной диссоциации $K_d = k_{off}/k_{on}$.

Эпитоп представляет собой область антигена, которая связана антителом или антигенсвязывающим фрагментом. Термин «эпитоп» включает любую полипептидную детерминанту, способную специфически связываться с антителом или антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления детерминанты эпитопов включают химически активные поверхностные группировки молекул, такие как аминокислоты, гликановые боковые цепи, фосфорил или сульфонил, и в некоторых вариантах

осуществления могут иметь конкретные трехмерные структурные характеристики и/или конкретные характеристики заряда. Конформационные и неконформационные эпитопы отличаются тем, что связывание с первым, но не с последним, теряется в присутствии денатурирующих растворителей.

5 Используемые в настоящей заявке термины «связывание» и «специфическое связывание» относятся к связыванию антитела или антигенсвязывающего фрагмента с эпитопом антигена в анализе *in vitro*, предпочтительно в анализе плазмонного резонанса (BIAcore®, GE-Healthcare Uppsala, Швеция) с очищенным антигеном дикого типа.

10 В одном аспекте, связывающая молекула в соответствии с настоящим изобретением связывается с антигенами-мишенями TRAILR2 или CDH17 со сродством, как определено, например, с помощью анализа поверхностного плазмонного резонанса (Malmqvist M., «Surface plasmon resonance for detection and measurement of antibody-antigen affinity and kinetics.», Curr Opin Immunol.
15 1993 Apr;5(2):282-6.), со значением KD в диапазоне от 1 пМ до 100 мкМ, предпочтительно от 1 пМ до 1 мкМ. Сродство антител также может быть измерено с использованием технологии анализа кинетического исключения (KinExA) (Darling, R.J., and Brault P-A., «Kinetic exclusion assay technology: Characterization of Molecular Interactions.» ASSAY and Drug Development
20 Technologies. 2004, Dec 2(6): 647-657).

Сродство связывания молекулы антитела может быть повышено с помощью процесса, известного как созревание сродства (Marks et al., 1992, Biotechnology 10:779-783; Barbas, et al., 1994, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 91:3809-3813; Shier et al., 1995, Gene 169:147-155). Следовательно, антитела с созревшим сродством
25 также включены в настоящее изобретение.

Используемый в настоящей заявке термин «связывание» или «специфическое связывание» относится к связыванию антитела с эпитопом антигена в анализе *in vitro*, предпочтительно в анализе поверхностного плазмонного резонанса (SPR, BIAcore, GE-Healthcare Uppsala, Швеция).
30 Сродство связывания определяется терминами k_{on} (константа скорости для ассоциации антитела из комплекса антитело/антиген), k_{off} (константа диссоциации) и KD (k_{off}/k_{on}). Специфическое связывание обычно относится к образованию комплекса между молекулой рецептора и его лигандами. В

контексте связывания антитело-антиген антитела с высоким сродством обычно связывают свои антигены-мишени со сродством в 10^{-9} М или менее.

В одном варианте осуществления связывающая молекула в соответствии с настоящим изобретением может индуцировать опосредованный TRAILR2 апоптоз в одном или нескольких типах раковых клеток, таких как клеточная линия колоректального рака Colo205, с более чем 50% ингибированием жизнеспособности клеток при концентрации 1 нМ или менее и еще более предпочтительно менее, чем 0,01 нМ.

В другом варианте осуществления связывающая молекула в соответствии с настоящим изобретением не может индуцировать опосредованный TRAILR2 апоптоз в CDH17-негативных клетках, происходящих из печени, таких как клеточная линия HepG2, с ингибированием жизнеспособности клеток менее чем на 50% при концентрации до 1 нМ, или более предпочтительно до 10 нМ и еще более предпочтительно до 100 нМ.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17), представляет собой молекулу иммуноглобулина (Ig) (имеющую обычную Y-образную структуру полноразмерного антитела, содержащего две тяжелые и две легкие цепи) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2), содержит один или несколько scFv, scFab, Fab или Fv-связывающих элементов. Предпочтительно антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2), содержит один или несколько scFv (ов).

«Одноцепочечный Fv-фрагмент» (scFv) представляет собой полипептид, содержащий переменный домен тяжелой цепи антитела (VH), линкер и переменный домен легкой цепи антитела (VL), где указанные домены антитела и указанный линкер имеют один из следующих порядков от N-концевого до C-концевого направления: а) VH--линкер-VL, б) VL-линкер-VH; и где указанный линкер представляет собой полипептид длиной от 15 до 25 аминокислот, предпочтительно 20 аминокислот.

К тому же, эти одноцепочечные Fv-фрагменты могут быть дополнительно стабилизированы путем включения дисульфидных связей между доменами VH и

VL, внутри домена VH или внутри домена VL путем включения остатков цистеина. Термин N-конец обозначает первую аминокислоту полипептидной цепи, тогда как термин С-конец обозначает последнюю аминокислоту С-конца полипептидной цепи. Следовательно, вариант осуществления изобретения заключается в том, что один или несколько scFv (ов) содержат дополнительные остатки цистеина для образования дисульфидных связей.

В одном варианте осуществления изобретения стабильность scFv-фрагмента может быть увеличена путем включения двух остатков цистеина в непосредственной трехмерной близости для образования дисульфидной связи внутри scFv (называемого в данной заявке scFvss). Если scFv получен из последовательностей V-области TRv1 (как описано ниже), то примерные потенциальные участки, где могут быть сконструированы такие стабилизирующие дисульфидные связи, включают: (а) между положением 99 VL и между положением 45 VH, (б) между положением 102 VL и положением 44 VH, (в) между положениями 4 и 100 VL и (г) между положениями 6 и 112 VH. Для обеспечения стабилизации с помощью сконструированных дисульфидных связей остатки в этих положениях предпочтительно замещены остатками цистеина.

Как показано в прилагаемых примерах, авторы изобретения представили, что scFv TRAILR2, имеющий ориентацию VL-VH от N- до С-конца, может функционировать в связывающих молекулах в соответствии с изобретением, вызывая апоптоз в клетках-мишенях. В то время как TRAILR2 scFv, имеющий ориентацию VH-VL от N- до С-конца, может также функционировать, активность может быть уменьшена в этой ориентации. Следовательно, предпочтительным вариантом осуществления изобретения является тот, в котором порядок представляет собой VL-VH от N- до С-конца.

Еще одним предпочтительным вариантом осуществления изобретения является тот, в котором один или несколько scFv (ов), специфически связывающихся с TRAILR2, сливаются с молекулой Ig (например, IgG1, IgG1(KO), IgG1FcRnmut, IgG4Pro человека), специфически связывающейся с CDH17 посредством пептидного линкера, предпочтительно пептидного линкера имеющего длину приблизительно от 4 до 20 аминокислот (например, любой из 6, 9, 12, или 15). Предпочтительно scFv слит с С-концом тяжелой цепи молекулы Ig. Предпочтительно молекула Ig представляет собой IgG.

Способы связывания молекул scFv с С-концом тяжелой цепи молекулы IgG или связывания переменных доменов в молекулах scFv хорошо известны в уровне техники. Обычно используют небольшую линкерную последовательность аминокислот глицина и серина (называемую мини-линкер GS). Количество аминокислот в линкере может варьироваться от 4 (GGGS) (SEQ ID NO:144), 6 (GGSGGS) (SEQ ID NO:141), 10 (GGGGSGGGGS) (SEQ ID NO:142) или более. На практике, обычно линкер образуется путем объединения молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес IgG (которая в данном случае будет включать нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен тяжелой цепи для участка связывания CDH17 и константные домены типа IgG) с нуклеиновой кислотой, кодирующей желаемый scFv (которая в данном случае будет включать нуклеиновую кислоту, кодирующую переменный домен тяжелой и легкой цепи, либо в VL-VH, либо в VH-VL ориентации для участка связывания TRAILR2), перемежаемую молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей линкерную последовательность (например, мини-линкер GS любой из 5, 10, 15 или 20 аминокислот, предпочтительно линкер SEQ ID NO:143). Затем, как дополнительно поясняется ниже, эту полную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую HC-scFv, помещают в вектор экспрессии и вводят в соответствующие клетки-хозяева, так что образуется полный одиночный полипептид тяжелой цепи-scFv IgG.

Предпочтительно чтобы мини-линкер GS между молекулой scFv и С-концом тяжелой цепи молекулы IgG представлял собой GGSGGS (SEQ ID NO:141).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к связывающей молекуле, которая представляет собой мультиспецифический связывающий белок, включающий (i) молекулу Ig, специфически связывающуюся с CDH17 с двумя тяжелыми и двумя легкими цепями, и (ii) две молекулы scFv (scFv(ов)), каждая из которых специфически связывается с TRAILR2. Предпочтительно, каждая тяжелая цепь молекулы Ig имеет один scFv, слитый с ее С-концом, тем самым образуя биспецифический четырехвалентный связывающий белок.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к связывающей молекуле (также упоминается в настоящей заявке как

мультиспецифический связывающий белок или модифицированная молекула Ig), имеющей:

(i) две тяжелые цепи, каждая из которых содержит от N- до С-конца:

- вариабельный домен тяжелой цепи, специфический для CDH17 (например, мышинный, гуманизированный или человеческий домен VH)

- константные домены IgG (например, человеческий IgG1 или IgG4)

- пептидный линкер (например, мини-линкер GS) и

- scFv, специфический для TRAILR2 (например, scFv, содержащий от N- до С-конец домен VH (например, мышинный, гуманизированный или человеческий домен VH), линкер и домен VL (например, мышинный, гуманизированный или человеческий домен VL), или наоборот домен VL, линкер и домен VH); и

(ii) две легкие цепи, каждая из которых содержит от N до С-конец:

- вариабельный домен легкой цепи, специфический для CDH17 (например, мышинный, гуманизированный или человеческий домен VL),

- константный домен легкой цепи (например, каппа-цепь человека).

Описанная в настоящей заявке молекула антитела или связывающая молекула может быть слита (в виде слитого белка) или иным образом связана (посредством ковалентных или нековалентных связей) с другими молекулярными объектами, оказывающими желаемое влияние на свойства молекулы антитела. Например, может быть желательно улучшить фармакокинетические свойства антител или связывающих молекул, описанных в настоящей заявке, стабильность, например, в жидкостях организма, таких как кровь, в частности, в случае одноцепочечных антител или доменных антител. В этом отношении был разработан ряд технологий, в частности, для продления периода полураспада таких молекул антител в кровотоке, таких как пегилирование (WO 98/25971; WO 98/48837; WO 2004081026), слияние или ковалентное присоединение молекулы антитела к другой молекуле антитела, обладающей сродством к сывороточному белку, такому как альбумин (WO 2004041865; WO 2004003019), или экспрессия молекулы антитела в виде слитого белка со всем или частью сывороточного белка, такого как альбумин или трансферрин (WO 01/79258).

Поскольку Fc-область антитела взаимодействует с рядом Fc-рецепторов, что приводит к ряду важных функциональных возможностей (которые называются «эффекторными функциями») в некоторых вариантах

осуществления антитело представляет собой полноразмерное антитело или антитело, которое содержит часть области Fc, причем последнее, по мере того как антитело проявляет специфическое связывание как с соответствующей частью антигена, так и с рецепторами и компонентами Fc. Выбор типа и длины константной области зависит от того, являются ли эффекторные функции, такие как фиксация компонента или антитело-зависимая клеточноопосредованная цитотоксичность, желательными признаками, и от желаемых фармакологических свойств белка антитела.

В одном варианте осуществления изобретения связывание с продуктом компонента C1q или рецептора Fc-гамма связывающей молекулой в настоящем изобретении устраняется путем использования константной области IgG4 или константной области IgG1 с направленным мутагенезом L - A в положениях 234 и 235.

В одном варианте осуществления изобретения связывающая молекула в соответствии с изобретением может иметь Fc-область или ее соответствующий участок, который был сконструирован так, чтобы избежать непреднамеренного сшивания растворимыми Fc-гамма рецепторами или компонентом C1q. В одном варианте осуществления такая связывающая молекула или вариант антитела имеет гораздо более низкое сродство с Fc-гамма рецепторами и компонентом C1q, чем родительское антитело. (В дальнейшем, если не указано иное, термин «родитель» в контексте молекулы антитела или в контексте IgG или Fc-области относится к несконструированной молекуле антитела, Fc-области или IgG, соответственно, из которого получена мутированная (сконструированная) молекула). Следовательно, один из вариантов осуществления изобретения заключается в том, что молекула Ig содержит вариант Fc, обладающий сниженным сродством с Fc-гамма рецепторами или рецепторам компонента или с обоими, по сравнению с Fc-областью дикого типа. Такая молекула Ig упоминается в настоящей заявке как IgG1(KO).

Другой вариант осуществления изобретения заключается в том, что связывающая молекула в соответствии с изобретением содержит Fc-область или ее соответствующий участок, который был сконструирован для модификации уровней в сыворотке (период полураспада) путем оптимизации его взаимодействия с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), например, точечной

мутацией в домене CH2 в положении H310A). Такая молекула Ig упоминается в настоящей заявке как IgG1FcRnmut.

Другой вариант осуществления изобретения заключается в том, что связывающая молекула содержит молекулу Ig, которая содержит вариант IgG4 в шарнирной области, который устраняет обмен тяжелых цепей с другими молекулами IgG4. Такая молекула Ig упоминается здесь как IgG4Pro.

Настоящее изобретение относится к связывающей молекуле, имеющей по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17).

Способы получения участков связывания, которые связываются со специфическими антигенами-мишенями, хорошо известны в данной области. Специалист в данной области техники может легко использовать эти способы для разработки антигенсвязывающего участка, обладающего необходимой специфичностью для антигенов-мишеней TRAILR2 или CDH17.

Способы создания антител и фрагментов антител хорошо известны из уровня техники. Например, антитела могут быть получены с помощью любого из нескольких способов, которые используют индукцию продукции молекул антител *in vivo*, скрининг библиотек иммуноглобулинов (Orlandi et al, 1989. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:3833-3837; Winter et al 1991, Nature 349:293-299) или создание молекул моноклональных антител клеточными линиями в культуре. Они включают, но не ограничиваются ними, гибридную технику, технику В-клеточной гибридомы человека и гибридную технику вируса Эпштейна-Барра (EBV) (Kohler et al 1975. Nature 256:495-497; Kozbor et al 1985. J. Immunol. Methods 81 :31 -42; Cote et al 1983. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2026-2030; Cole et al 1984. Mol. Cell. Biol. 62:109-120).

Используя способы, известные в данной области и описанные в настоящей заявке, для специалиста в данной области было бы обычным получать антитела, имеющие участок связывания с необходимой специфичностью для антигенов-мишеней TRAILR2 и/или CDH17, а также связывающих молекул, описанных в данной заявке. Выделение связывающих доменов из таких антител является обычной практикой, и действительно, дополнительная информация о способах,

которые можно использовать для получения антител и связывающих молекул, как описано в настоящем документе, представлена в прилагаемых примерах.

Авторы настоящего изобретения получили связывающие TRAILR2/CDH17 молекулы в соответствии с изобретением, которые обсуждаются в прилагаемых примерах.

Изобретатели получили ряд антигенсвязывающих участков, специфических для TRAILR2, и назвали их TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7. Изобретатели также получили ряд антигенсвязывающих участков, специфических для CDH17 и назвали их CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2, CDH17E9 и CDH17v1. В любом из вариантов осуществления, представленных ниже, связывающая молекула содержит по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, специфически связывающийся с CDH17 (любой из CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2, CDH17E9 и CDH17v1), и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, специфически связывающийся с TRAILR2 (любой из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7). Предпочтительно, по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой молекулу Ig (состоящую из двух тяжелых и двух легких цепей) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, специфически связывающийся с TRAILR2 содержит два scFv(s)), где один scFv связан с С-концом одной из тяжелых цепей и один scFv связан с С-концом другой тяжелой цепи молекулы Ig, образуя биспецифический и четырехвалентный связывающий белок.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий участок (любой из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6, TR2v7, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2, CDH17E9 и CDH17v1) представляет собой «гуманизированный» антигенсвязывающий участок (например, содержащий гуманизированный домен VH/VL), содержащий аминокислотные остатки из нечеловеческих гипервариабельных областей (HVRs; например, определяющие комплементарность области (CDRs)) и аминокислотные остатки из человеческих каркасных последовательностей. В некоторых вариантах осуществления, антигенсвязывающий участок (любой из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6, TR2v7, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2, CDH17E9 и CDH17v1)

представляет собой человеческий антигенсвязывающий участок (например, содержащий человеческий домен VH/VL), включающий последовательности CDR и FR, которые обе получены из последовательностей человеческого генома.

Аминокислотные последовательности специфических антигенсвязывающих участков приведены в описании (Таблица 3) и перечне последовательностей.

Ниже приведены подробности предпочтительных вариантов осуществления изобретения, которые включают специфические антигенсвязывающие участки для TRAILR2 и/или CDH17.

Во избежание сомнений каждый из конкретных вариантов осуществления, перечисленных ниже для первого аспекта изобретения, также может рассматриваться как независимый аспект изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 134 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.11 (CDR2) и SEQ ID

NO.:12 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.17 (CDR2) и SEQ ID NO.:18 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 136 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89.

5 В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 (ориентация VL-VH).

10 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.29 (CDR2) и SEQ ID
15 NO.:30 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен
20 легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138 (ориентация VL-VH).

25 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
30 последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 140 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v1 или TR2v2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97.

В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v1. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 124 (ориентация VL-VH), SEQ ID NO: 131 (ориентация VH-VL), SEQ ID NO: 132 (ориентация VH-VL с дисульфидными связями, scFvss) или SEQ ID NO: 133 (ориентация VL-VH с дисульфидными связями, scFV).

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v2. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO:55 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v3.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v3. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v4.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v4. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v5.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v5. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 128 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v6. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v7.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR2v7. Например, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит молекулу scFv, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130 (ориентация VL-VH).

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID

NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.:68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом

варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой

TR#1 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 (например, scFv SEQ ID NO.: 134) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.:68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 (например, scFv SEQ ID NO: 134) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 (например, scFv SEQ ID NO: 134) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 (например, scFv SEQ ID NO: 134) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:82 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:83 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1 (например, scFv SEQ ID NO: 134) и

антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.11 (CDR2) и SEQ ID NO.:12 (CDR3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3) В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 (например, scFv SEQ ID NO: 135) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.11 (CDR2) и SEQ ID

NO.:12 (CDR3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.:68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 (например, scFv SEQ ID NO.:135) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.:11 (CDR2) и SEQ ID NO.:12 (CDR3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 (например, scFv SEQ ID NO: 135) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 (например, scFv SEQ ID NO: 135) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.:11 (CDR2) и SEQ ID NO.:12 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79

(CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

5 Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:84 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:85 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
10 переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2 (например, scFv SEQ ID NO: 135) и
15 антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
20 последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.17 (CDR2) и SEQ ID NO.:18 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
25 SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3 и антигенсвязывающий участок, специфический для
30 CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87.

и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:110 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом
5 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TR#3 (например, scFv SEQ ID NO: 136) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы,
10 предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID
NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.17 (CDR2) и SEQ ID
15 NO.:18 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR
легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67
(CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте
20 осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TR#3 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий
25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и вариабельный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87 и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:112 и вариабельный домен легкой цепи,
30 содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TR#3 (например, scFv SEQ ID NO: 136) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.:17 (CDR2) и SEQ ID NO.:18 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3 (например, scFv SEQ ID NO.: 136) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом

варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3 (например, scFv SEQ ID NO: 136) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

5 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID
10 NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.:17 (CDR2) и SEQ ID
NO.:18 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR
15 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79
(CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте
осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TR#3 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
20 TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:86 и переменный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:87 и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
25 последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TR#3 (например, scFv SEQ ID NO: 136) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
30 CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID

NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 (например, scFv SEQ ID NO: 137) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,

представляет собой TR#7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий
5 аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи,
10 содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 (например, scFv SEQ ID NO: 137) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
20 последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73
25 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий
30 аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 (например, scFv SEQ ID NO: 137) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 (например, scFv SEQ ID NO: 137) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:88 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:89 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7 (например, scFv SEQ ID NO: 137) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.:29 (CDR2) и SEQ ID NO.:30 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 (например, scFv SEQ ID NO: 138) и

антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.29 (CDR2) и SEQ ID NO.:30 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 (например, scFv SEQ ID NO: 138) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.29 (CDR2) и SEQ ID

NO.:30 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 (например, scFv SEQ ID NO: 138) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 (например, scFv SEQ ID NO: 138) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для

TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.:29 (CDR2) и SEQ ID NO.:30 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:90 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:91 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8 (например, scFv SEQ ID NO.:138) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.:35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61

(CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

5 Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
10 переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10 (например, scFv SEQ ID NO: 139) и
15 антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
20 последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
25 SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10 и антигенсвязывающий участок, специфический для
30 CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93 и

антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:112 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом
5 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TR#10 (например, scFv SEQ ID NO: 139) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
10 TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID
NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.35 (CDR2) и SEQ ID
NO.:36 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
15 содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и имеет
CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID
NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте
осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
20 представляет собой TR#10 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и вариабельный домен
25 легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.93 и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:114 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом
30 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TR#10 (например, scFv SEQ ID NO: 139) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10 (например, scFv SEQ ID NO.: 139) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.:35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и имеет CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:92 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:93 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для

TRAILR2, представляет собой TR#10 (например, scFv SEQ ID NO: 139) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 (например, scFv SEQ ID NO: 140) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные

последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 (например, scFv SEQ ID NO: 140) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,

представляет собой TR#12 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH171E2 или CDH171H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 (например, scFv SEQ ID NO: 140) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 (например, scFv SEQ ID NO: 140) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности

SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:94 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:95 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12 (например, scFv SEQ ID NO: 140) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 или TRv2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 (например, scFv SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2 (например, scFv SEQ ID NO: 125) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.:68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,

представляет собой TRv1 или TRv2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 (например, scFv SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2 (например, scFv SEQ ID NO: 125) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности

SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.:74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 или TRv2 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 (например, scFv SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2 (например, scFv SEQ ID NO: 125) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97 и

антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:116 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом
5 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv1 (например, scFv SEQ ID NO: 124, SEQ ID
NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133) и антигенсвязывающий участок,
специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
10 TRAILR2, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и вариабельный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99 и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO.:116 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv2 (например, scFv SEQ ID NO: 125) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
20 CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы,
предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID
25 NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID
NO.:54 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR
30 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79
(CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте
осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TRv1 или TRv2 и антигенсвязывающий участок,
специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:96 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:97 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1 (например, scFv SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:98 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2 (например, scFv SEQ ID NO: 125) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:51 (CDR2) и SEQ ID NO.:55 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61

(CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

5 Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
10 переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 (например, scFv SEQ ID NO: 126) и
15 антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
20 последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO:55 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
25 SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 и антигенсвязывающий участок, специфический для
30 CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101

и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:112 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом
5 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv3 (например, scFv SEQ ID NO: 126) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы,
10 предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID
NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID
15 NO:55 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR
легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73
(CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте
20 осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TRv3 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий
25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и вариабельный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101
и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:114 и вариабельный домен легкой цепи,
30 содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv3 (например, scFv SEQ ID NO: 126) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 (например, scFv SEQ ID NO.: 126) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:51 (CDR2) и SEQ ID NO.:55 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом

варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3 (например, scFv SEQ ID NO: 126) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

5 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID
10 NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:52 (CDR2) и SEQ ID
NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR
15 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61
(CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте
осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TRv4 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
20 TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103
и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
25 последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv4 (например, scFv SEQ ID NO: 127) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
30 CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID

NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 (например, scFv SEQ ID NO: 127) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,

представляет собой TRv4 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 (например, scFv SEQ ID NO: 127) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 (например, scFv SEQ ID NO: 127) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности

SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4 (например, scFv SEQ ID NO: 127) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1) SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 (например, scFv SEQ ID NO: 128) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1) SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 (например, scFv SEQ ID NO: 128) и

антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 (например, scFv SEQ ID NO: 128) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 (например, scFv SEQ ID NO: 128) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5 (например, scFv SEQ ID NO: 128) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для

TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1) SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6 (например, scFv SEQ ID NO: 129) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1) SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67

(CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

5 Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
10 переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6 (например, scFv SEQ ID NO: 129) и
15 антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
20 последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
25 SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6 и антигенсвязывающий участок, специфический для
30 CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107

и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
последовательность SEQ ID NO.:114 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом
5 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv6 (например, scFv SEQ ID NO: 129) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
10 TRAILR2, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий
аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и вариабельный домен
легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107
и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит
вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO.:116 и вариабельный домен легкой цепи,
содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом
варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, представляет собой TRv6 (например, scFv SEQ ID NO: 129) и
антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
20 CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы,
предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для
TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID
25 NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные
последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.51 (CDR2) и SEQ ID
NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR
30 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79
(CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте
осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
представляет собой TRv6 и антигенсвязывающий участок, специфический для
CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107
5 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
10 TRAILR2, представляет собой TRv6 (например, scFv SEQ ID NO.: 129) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для
15 TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17,
20 содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1) SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2,
25 представляет собой TRv7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109
30 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111. В этом

варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 (например, scFv SEQ ID NO: 130) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9.

5 В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID
10 NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1) SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR
15 легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для
20 TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113. В этом
25 варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 (например, scFv SEQ ID NO: 130) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой
30 CDH17A6.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID

NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности
5 SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 и антигенсвязывающий участок, специфический для
10 CDH17, представляет собой CDH17E2 или CDH17H2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109
15 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
20 TRAILR2, представляет собой TRv7 (например, scFv SEQ ID NO: 130) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109
25 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для
30 TRAILR2, представляет собой TRv7 (например, scFv SEQ ID NO: 130) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2.

В предпочтительном варианте осуществления связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.:80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3). В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Предпочтительно антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109 и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119. В этом варианте осуществления антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7 (например, scFv SEQ ID NO.: 130) и антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1.

Выше указаны конкретные комбинации антигенсвязывающих участков, специфических для TRAILR2 и CDH17 (например, участок связывания TRAILR2 любого из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7 в сочетании с участком связывания CDH17 любого из CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1), которые можно использовать в связывающей молекуле в соответствии с изобретением (например, биспецифические и четырехвалентные связывающие молекулы).

В некоторых вариантах осуществления описанных выше комбинаций антигенсвязывающий участок для CDH17 содержит переменный домен тяжелой цепи, специфический для CDH17 (например, VH антигенсвязывающего участка CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 или CDH17v1) и слит с константной областью тяжелой цепи человека, например, константной областью IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE или IgM. Предпочтительно применяют константную область тяжелой цепи человека IgG1.

Другой вариант осуществления изобретения заключается в том, что антигенсвязывающий участок для CDH17 дополнительно содержит переменный домен легкой цепи, специфический для CDH17 (например, VL антигенсвязывающего участка CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 или CDH17v1) и слит с константной областью легкой цепи человека каппа или лямбда. Предпочтительно применяют константную область легкой цепи человека каппа.

В некоторых вариантах осуществления связывающая молекула содержит молекулу Ig (содержащую два домена VH, каждый из которых слит с константными областями тяжелой цепи, например, константными областями IgG1, и два домена VL, каждый из которых слит с константными областями легкой цепи), содержащую любой из CDH17 специфических антигенсвязывающих участков (CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 или CDH17v1) и два scFv, содержащих любой из TRAILR2 специфических антигенсвязывающих участков (TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6, или TR2v7), где каждый из scFv(s) слит с С-концом молекулы IgG (например, один scFv с одной тяжелой цепью и другой scFv с другой тяжелой цепью, каждый через пептидный линкер), тем самым образуя биспецифическую четырехвалентную связывающую молекулу.

Пример последовательности для константных областей тяжелой цепи человеческого IgG1 дикого типа представлен в SEQ ID NO: 120, IgG1 KO представлен в SEQ ID NO: 121, IgG4 Pro дикого типа представлен в SEQ ID NO: 122. IgG1 FcRnmут представлен в SEQ ID NO: 270. Предпочтительно константная область тяжелой цепи представляет собой IgG1KO, как представлено в SEQ ID:121 или IgG1FcRnmут, как представлено в SEQ ID NO: 270.

Пример последовательности для константной области легкой цепи человека каппа представлен в SEQ ID NO: 123.

5 Ниже представлены связывающие молекулы (также называемые в
настоящей заявке мультиспецифическими связывающими белками) в
соответствии с изобретением. Каждая из специфических молекул/белков в
соответствии с изобретением содержит модифицированные молекулы
иммуноглобулина, в которых (i) тяжелая цепь иммуноглобулина содержит
аминокислотную последовательность варибельного домена тяжелой цепи,
которая специфически связывается с CDH17 (например, VH любого из CDH17E9,
10 CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1), константные домены тяжелой цепи
иммуноглобулина, а также scFv, который специфически связывается с TRAILR2,
содержащим аминокислотную последовательность варибельных доменов
легкой цепи и тяжелой цепи (например, VL и VH любого из TR#1, TR#2, TR#3,
TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и
15 TR2v7), и причем scFv связан с С-концом константных доменов Ig, и (ii) легкая
цепь иммуноглобулина содержит аминокислотную последовательность
варибельного домена легкой цепи, которая специфически связывается с CDH17
(например, VL любой из CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1)
и константный домен легкой цепи. Предпочтительно, модифицированные
20 молекулы иммуноглобулина содержат две тяжелые цепи иммуноглобулина
(например, модифицированные тяжелые цепи) и две легкие цепи
иммуноглобулина.

В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы,
представленные в различных аспектах ниже, которые определяются их
25 аминокислотной последовательностью тяжелой цепи (например,
модифицированная тяжелая цепь с scFv, слитым с С-концом тяжелой цепи Ig), а
также их аминокислотными последовательностями легкой цепи, содержат две
тяжелые цепи и две легкие цепи, образуя тем самым симметричную
четырёхвалентную и биспецифическую структуру.

30 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле,
содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
SEQ ID NO. 159 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий
участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и

антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 160 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 161 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 162 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 163 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 164 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий

участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 165 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
10 TR#12.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 166 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий
15 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
20 SEQ ID NO. 167 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

25 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 168 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и
30 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 169 и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 170 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и
10 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 171 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 172 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 173. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E9 и
20 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 174 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий
30 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO. 175 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 176 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 177 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 178 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 179 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 180 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий
5 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
10 SEQ ID NO. 181 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
15 SEQ ID NO. 182 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и
20 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
25 SEQ ID NO. 183 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
30 SEQ ID NO. 184 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и

антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 185 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 186 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 187 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17A6 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 189 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 190 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий

участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 191 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
10 TR#3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 192 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий
15 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
20 SEQ ID NO. 193 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8.

25 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 194 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и
30 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 195 и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 196 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и
10 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 197 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 198 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
20 последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
25 TRv3.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 199 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
30 последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO. 200 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 201 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 202 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17E2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 204 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 205 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 206 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 207 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 208 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#8.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 209 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 210 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и

антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 211 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 212 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 271 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 213 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 214 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий

участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 215 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
10 TRv5.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 216 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий
15 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность
20 SEQ ID NO. 217 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 218. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17H2 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7.

25 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 219 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
30 TR#1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 220 и легкую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#2.

5 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 221 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и
10 антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#3.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 222 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
15 последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#7.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 223 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
20 последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой
25 TR#8.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 224 и легкую цепь, содержащую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий
30 участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#10.

 Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO. 225 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TR#12.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 226 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:146; (ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:148; (iii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:153 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:154; (iv) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:156; или (v) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:158. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv1.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 227 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и

антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:149 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:150, или (ii) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:151 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:152. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv2.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 228 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv3.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 229 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv4.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 230 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv5.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность

SEQ ID NO. 231 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv6.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле, содержащей тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 232 и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233. В этом аспекте антигенсвязывающий участок, специфический для CDH17, представляет собой CDH17v1 и антигенсвязывающий участок, специфический для TRAILR2, представляет собой TRv7.

Кроме того, в настоящей заявке представлены молекулы антител (например, полноразмерная молекула антитела/иммуноглобулина, имеющая Y-образную структуру с двумя тяжелыми и двумя легкими цепями, или их фрагменты, такие как фрагмент Fv, Fab, Fab', или F(ab')₂, одноцепочечное антитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv)), которые специфически связываются с CDH17. В некоторых вариантах осуществления молекулы антител, специфические для CDH17, представляют собой молекулы рекомбинантных моноклональных антител, химерных, гуманизированных или человеческих антител.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3).

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111.

В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID

NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3).

5 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113.

10 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3).

15 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115.

20 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117.

25 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3).

30 В некоторых вариантах осуществления молекула антитела, специфичная для CDH17, содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:118 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119.

В некоторых вариантах осуществления, специфические к CDH17 антитела, как определено выше, дополнительно содержат константные домены тяжелой цепи человека (например, константный домен IgG) и константный домен легкой

цепи человека (е например, константный домен легкой цепи каппа или лямбда). В некоторых вариантах осуществления константный домен тяжелой цепи представляет собой человеческий IgG1 дикого типа (например, как представлено в SEQ ID NO: 120), IgG1 KO (например, как представлено в SEQ ID NO: 121), IgG4 Pro дикого типа (например, как представлено в SEQ ID NO: 122), или IgG1 FcRnm1 (например, как представлено в SEQ ID NO: 270). В некоторых вариантах осуществления константный домен легкой цепи человека представляет собой каппа человека (например, как представлено в SEQ ID NO:123).

В некоторых вариантах осуществления специфическое к CDH17 антитело имеет тяжелую цепь, содержащую последовательность любого из SEQ ID NOs: 110, 112, 114, 116 или 118, слитую с последовательностью любого из SEQ ID NOs: 120, 121, 122 или 270, и легкую цепь, содержащую последовательность любого из SEQ ID NOs: 111, 113, 115, 117 или 119, слитую с последовательностью SEQ ID NO:123 (например, легкую цепь, содержащую последовательность любого из SEQ ID NOs: 173, 188, 203, 218 или 233).

Специфические к CDH17 антитела, представленные в настоящей заявке, можно использовать для мечения, локализации, идентификации или нацеливания на клетки, экспрессирующие CDH17 (например, в анализах ELISA, анализе FACS, иммуногистологии или тому подобном) путем присоединения красителя, лекарственного средства или другой молекулы со специфичностью связывания для другого антигена. Описанные в настоящей заявке специфические к CDH17 антитела в одиночку не оказывают влияния на жизнеспособность клеток, экспрессирующих CDH17. В некоторых вариантах осуществления специфические к CDH17 антитела специфически связываются с поверхностью клетки, экспрессирующей CDH17 и их используют для локализации и/или идентификации таких клеток. В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящей заявке антитела к CDH17 используют для идентификации клеток, экспрессирующих CDH17 (например, опухолевых клеток). В некоторых вариантах осуществления представленные в настоящей заявке антитела к CDH17 используют для доставки лекарственного средства или цитотоксического агента в клетку-мишень (например, опухолевую клетку, экспрессирующую CDH17) путем присоединения такого лекарственного

средства или цитотоксического агента к указанному антителу к CDH17, таким образом, например, убивая указанную клетку-мишень.

Еще один аспект изобретения относится к выделенным молекулам нуклеиновой кислоты, которые кодируют связывающую молекулу в соответствии с изобретением или молекулу антитела в соответствии с изобретением, или вектор экспрессии, такую молекулу(ы) нуклеиновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы в соответствии с изобретением или молекула антитела в соответствии с изобретением содержат полипептиды тяжелой цепи и/или легкой цепи антитела. Как понятно специалисту в данной области, могут быть легко получены молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептиды тяжелой цепи, полипептиды легкой цепи или полипептиды тяжелой цепи и полипептиды легкой цепи.

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие легкую цепь и тяжелую цепь, могут быть синтезированы химически и ферментативно с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием способов, известных из уровня техники (например, Gait, 1984), которые можно использовать для получения синтетического гена. Способы генерирования синтетических генов из олигонуклеотидов известны в данной области (например, Stemmer et al., 1995; Ye et al., 1992; Hayden et Mandecki, 1988; Frank et al., 1987).

Молекулы нуклеиновых кислот в соответствии с изобретением включают, но не ограничиваются ними, молекулы ДНК, кодирующие полипептидные последовательности, показанные в перечне последовательностей. Также настоящее изобретение относится к молекулам нуклеиновой кислоты, которые гибридизуются с молекулами ДНК, кодирующими полипептидные последовательности, показанные в перечне последовательностей в условиях связывания и промывки высокой жесткости, как определено в WO 2007/042309. Предпочтительными молекулами (с точки зрения мРНК) являются те, которые имеют по меньшей мере 75% или 80% (предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95%) гомологию или идентичность последовательности с одной из молекул ДНК, описанной в настоящей заявке. В качестве примера, с точки зрения экспрессии антител в эукариотических клетках, последовательности ДНК, представленные в перечне последовательностей, были разработаны для

соответствия использованию кодонов в эукариотических клетках. Если желательно экспрессировать антитела в *E. coli*, то эти последовательности можно изменить в соответствии с использованием кодона *E. coli*. Варианты молекул ДНК в соответствии с изобретением могут быть сконструированы несколькими различными способами, как описано, например, в WO 2007/042309.

Используемые в настоящей заявке термины «идентичный» или «процентная идентичность» в контексте двух или более последовательностей нуклеиновых кислот или полипептидов относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые одинаковы при сравнении и выровнены для максимального соответствия. Чтобы определить процент идентичности, последовательности выравнивают для оптимальных целей сравнения (например, пробелы могут быть введены в последовательность первой аминокислоты или последовательность нуклеиновой кислоты для оптимального выравнивания со второй последовательностью аминокислоты или нуклеиновой кислоты). Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных положениях или нуклеотидных положениях. Когда положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, разделенных последовательностями (то есть % идентичности = # идентичных положений/общее # положений (например, перекрывающихся положений) x100). В некоторых вариантах осуществления две сравниваемые последовательности имеют одинаковую длину после того, как в последовательности введены пробелы, в зависимости от случая (например, за исключением дополнительной последовательности, выходящей за пределы сравниваемых последовательностей). Например, когда сравнивают последовательности вариабельной области, то лидерные последовательности и/или последовательности константной области не учитывают. Для сравнений последовательностей между двумя последовательностями «соответствующая» CDR относится к CDR в одном и том же месте в обеих последовательностях (например, CDR-H1 каждой последовательности).

Определение процента идентичности или процента сходства между двумя последовательностями может быть выполнено с использованием математического алгоритма. Предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, измененный, как в Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Такой алгоритм включен в программы NBLAST и XBLAST у Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410. Поиск нуклеотидов BLAST может быть осуществлен с помощью программы NBLAST, оценка = 100, длина слова = 12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных нуклеиновой кислоте, кодирующей интересующий белок. Поиск белка BLAST может быть осуществлен с помощью программы XBLAST, оценка = 50, длина слова = 3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных интересующему белку. Для получения выравниваний с пробелом для сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Альтернативно, PSI-Blast может быть использован для осуществления итеративного поиска, который обнаруживает отдаленные отношения между молекулами (Id.). При использовании программ BLAST, Gapped BLAST и PSI-Blast, могут быть использованы параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST). Другим предпочтительным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм Майерса и Миллера, CABIOS (1989). Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), частью пакета программного обеспечения для выравнивания последовательности GCG. При использовании программы ALIGN для сравнения аминокислотных последовательностей можно использовать таблицу веса остатков PAM120, штраф за длину пробела 12 и штраф за пробел 4. Дополнительные алгоритмы для анализа последовательности известны в данной области техники и включают ADVANCE и ADAM, как описано в Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5; и FASTA, описанный в Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8. В рамках FASTA, ktup представляет собой опцию управления, которая устанавливает чувствительность и скорость поиска. Если ktup = 2, то находят сходные области в двух сравниваемых последовательностях,

просматривая пары выровненных остатков; если $k_{\text{tup}} = 1$, то исследуют отдельно выровненные аминокислоты. k_{tup} может быть установлен на 2 или 1 для последовательностей белка, или от 1 до 6 для последовательностей ДНК. По умолчанию, если k_{tup} не указан, то это 2 для белков и 6 для ДНК.

5 Альтернативно, выравнивание последовательности белка может быть выполнено с использованием алгоритма CLUSTAL W, как описано в Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402.

10 Еще один аспект изобретения относится к способу получения связывающей молекулы или молекулы антитела, описанных в настоящей заявке, включающему в себя:

 (а) культивирование клетки-хозяина в соответствии с изобретением в условиях, позволяющих экспрессию молекулы; и

 (б) выделение молекулы; и необязательно

 (в) дальнейшую очистку и/или модификацию и/или составление молекулы.

15 Вариант осуществления этого аспекта в соответствии с изобретением заключается в том, что способ получения дополнительно включает стадию (в) дальнейшей очистки и/или модификации, и/или составления связывающей молекулы в соответствии с изобретением.

20 Для получения связывающих молекул или антител в соответствии с изобретением, молекулы ДНК, кодирующие полноразмерные легкие и/или тяжелые цепи или их фрагменты встраивают в вектор экспрессии, так что последовательности оперативно связаны с транскрипционными и трансляционными контрольными последовательностями.

25 Для изготовления связывающих молекул или антител в соответствии с изобретением специалист в данной области может выбрать из большого разнообразия систем экспрессии, хорошо известных из уровня техники, например, обзор которых сделан у Kipriyanov and Le Gall, Curr Opin Drug Discov Devel. 2004 Mar;7(2):233-42.

30 Векторы экспрессии включают плазмиды, ретровирусы, космиды, полученные от ВЭБ эписомы и т.п. Вектор экспрессии и последовательности контроля экспрессии выбирают так, чтобы быть совместимыми с клеткой-хозяином. Ген легкой цепи антитела и ген тяжелой цепи антитела или ген тяжелой цепи связывающей молекулы, описанные в настоящей заявке (например, ген, содержащий последовательность тяжелой цепи иммуноглобулина,

присоединенную своим С-концом к последовательности scFv), могут быть вставлены в отдельные векторы. В некоторых вариантах осуществления обе последовательности ДНК, последовательности легкой и тяжелой цепей, вставлены в один и тот же вектор экспрессии. Подходящими векторами являются векторы, которые кодируют функционально завершенную последовательность иммуноглобулина СН или CL человека с соответствующими участками рестрикции, сконструированными так, что любая последовательность VH или VL может быть легко вставлена и экспрессирована, как описано выше. Константной цепью обычно является каппа или лямбда для легкой цепи антитела, для тяжелой цепи антитела это может быть, без ограничения, любой изотип IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) или другие иммуноглобулины, включая аллельные варианты.

Рекомбинантный вектор экспрессии может также кодировать сигнальный пептид, который облегчает секрецию цепи антитела (например, тяжелые и легкие цепи связывающих молекул или антител, описанных в настоящей заявке) из клетки-хозяина. ДНК, кодирующая цепь антитела, может быть клонирована в векторе так, что сигнальный пептид связывается внутри рамки с аминоконцом цепи ДНК созревшего антитела. Сигнальный пептид может быть сигнальным пептидом иммуноглобулина или гетерологичным пептидом из белка, не являющегося иммуноглобулином. Альтернативно, последовательность ДНК, кодирующая цепь антитела (тяжелые и легкие цепи связывающих молекул или антител, описанных в настоящей заявке) может уже содержать сигнальную пептидную последовательность.

В дополнение к последовательностям ДНК, кодирующим цепи антител (например, тяжелые и легкие цепи связывающих молекул или антител, описанных в настоящей заявке), рекомбинантные векторы экспрессии несут регуляторные последовательности, включая промоторы, энхансеры, сигналы терминации и полиаденилирования и другие элементы контроля экспрессии, которые контролируют экспрессию цепей антител в клетке-хозяине. Примерами промоторных последовательностей (например, для экспрессии в клетках млекопитающих) являются промоторы и/или энхансеры, полученные из (ЦМВ) (такие как CMV Simian Virus 40 (SV40) (такой как промотор/энхансер SV40), аденовирус (например, главный поздний промотор аденовируса (AdMLP)), полиома и сильные промоторы млекопитающих, такие как нативные промоторы

иммуноглобулина и актина. Примерами сигналов полиаденилирования являются BGH polyA, поздний SV40 или ранний polyA; в качестве альтернативы можно использовать 3'UTRs генов иммуноглобулина и т. д.

5 Рекомбинантные векторы экспрессии также могут нести последовательности, которые регулируют репликацию вектора в клетках-хозяевах (например, происхождение репликации) и селектируемые маркерные гены. Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие тяжелую цепь или ее антигенсвязывающую часть и/или легкую цепь или ее антигенсвязывающую часть связывающей молекулы или антитела, описанных в настоящей заявке, и
10 векторы, содержащие эти молекулы ДНК, могут быть введены в клетки-хозяева, например, бактериальные клетки или высшие эукариотические клетки, например, клетки млекопитающих в соответствии со способами трансфекции, хорошо известными в данной области, включая опосредованную липосомами трансфекцию, опосредованную поликатионами трансфекцию, слияние
15 протопластов, микроинъекции, осаждение фосфата кальция, электропорацию или перенос вирусными векторами.

Предпочтительно, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь и легкую цепь связывающих молекул или антител, описанных в настоящей заявке присутствуют на двух векторах, которые совместно трансфицированы в
20 клетку-хозяина, предпочтительно в клетку млекопитающего.

Следовательно, дополнительный аспект обеспечивает клетку-хозяина, содержащую вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь и вектор экспрессии, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь связывающих молекул или
25 антител, описанных в настоящей заявке.

Клеточные линии млекопитающих, доступные в качестве хозяев для экспрессии, хорошо известны в данной области и включают, среди прочего, клетки яичника китайского хомячка (CHO, CHO-DG44), клетки NSO, SP2/0, клетки HeLa, клетки почки детеныша хомяка (BHK), клетки почки обезьяны
30 (COS), клетки карциномы человека (например, Hep G2), клетки A549, клетки 3T3 или производные/потомства любой такой клеточной линии. Могут быть использованы клетки других млекопитающих, включая, но не ограничиваясь этим, линии клеток человека, мышей, крыс, обезьян и грызунов, или другие эукариотические клетки, включая, но не ограничиваясь этим, клетки дрожжей,

насекомых и растений или прокариотические клетки, такие как бактерии. Связывающие молекулы в соответствии с изобретением получают путем культивирования клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для обеспечения возможности экспрессии связывающей молекулы в клетках-хозяевах.

Связывающие молекулы и молекулы антител, описанные в настоящей заявке предпочтительно выделяют из культуральной среды в виде секретлируемого полипептида или же их можно выделить из лизатов клеток-хозяев, если, например, экспрессировать без секреторного сигнала. Необходимо очистить связывающие молекулы или молекулы антител, описанные в настоящей заявке, с использованием стандартных способов очистки белков, используемых для рекомбинантных белков и белков клеток-хозяев таким образом, чтобы были получены по существу гомогенные препараты связывающей молекулы или антитела, как описано в настоящей заявке. Например, способы очистки современного уровня техники, применимые для получения связывающих молекул и антител в соответствии с изобретением включают, в качестве первой стадии, удаление клеток и/или частиц клеточного дебриса из культуральной среды или лизата. Затем связывающую молекулу или антитело очищают от загрязняющих растворимых белков, полипептидов и нуклеиновых кислот, например, путем фракционирования на иммуноаффинных или ионообменных колонках, осаждения этанолом, обращенно-фазовой ВЭЖХ, хроматографии на сефадексе, хроматографии на диоксиде кремния или на катионообменной смоле. В качестве конечной стадии процесса получения молекулы, связывающей TRAILR2 и CDH17, или антитела CDH17, как описано в настоящей заявке, очищенную связывающую молекулу или антитело можно высушить, например, подвергнуть лиофилизации, как описано ниже для терапевтического применения.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле или к антителу в соответствии с изобретением для применения в медицине.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле в соответствии с изобретением (связывающие молекулы с участком связывания TRAILR2 любого из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7 и участком связывания CDH17 любого из CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1) или к антителу, специфическому для CDH17 (например, слитому с цитотоксическим

лекарственным средством) для применения в лечении рака. Преимущественно рак представляет собой колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ), рак поджелудочной железы (РПЖ), рак печени (включая рак желчных протоков) или нейроэндокринных опухолей.

5 Как указано выше, авторы изобретения определили, что описанные в настоящей заявке связывающие молекулы обладают значительной полезностью для индукции апоптоза в раковых клетках и следовательно, могут быть использованы в терапии раковых заболеваний, которые экспрессируют как TRAILR2, так и CDH17. Способы идентификации того, экспрессирует ли конкретная опухоль TRAILR2 и CDH17, хорошо известны в данной области. 10 Например, иммуногистохимия может быть использована для определения того, экспрессирует ли опухолевая ткань TRAILR2 и CDH17 (например, с использованием антител к CDH17, как описано в настоящей заявке) и, следовательно, подходит для лечения связывающей молекулой в соответствии с 15 изобретением.

В частности, связывающая молекула в соответствии с изобретением пригодна для лечения колоректального рака (КРР).

Колоректальный рак (КРР) представляет собой отдельное злокачественное заболевание, указанное в ICD-10 и является одной из основных причин 20 заболеваемости и смертности от рака во всем мире. Приблизительно 25% пациентов с КРР имеют явные метастазы метастатическое заболевание развивается у 40-50% вновь диагностированных пациентов. Хотя недавние благоприятные эффекты в химиотерапии увеличили продолжительность выживания с метастатическим КРР, большинство пациентов все же станут 25 жертвами этого заболевания. Следовательно, существует огромная потребность в дополнительных терапевтических средствах для лечения этого заболевания.

Известно, что приблизительно 30-50% случаев колоректального рака имеют мутировавший (ненормальный) ген *KRAS*. Мутации *KRAS*, часто встречающиеся в новообразованиях, включают мутации в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) и экзоне 3 30 (кодон 61) и могут быть проанализированы с помощью биопсии опухоли. Они включают активацию мутаций, которые приводят к непрерывной трансдукции сигнала, стимулированию нижестоящих сигнальных путей, вовлеченных в рост клеток, пролиферацию, инвазию и метастазирование. Было высказано предположение, что онкогенные K-Ras могут обеспечивать устойчивость к

апоптозу, вызванному посредством TRAIL (Hoogwater et al., Gastroenterology. 2010 Jun;138(7):2357-67). В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы, описанные в настоящей заявке (связывающие молекулы с участком связывания TRAILR2 любого из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7, и участком связывания CDH17 любого из CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1) применяют в лечении колоректального рака KRAS дикого типа (т.е., пациентов с опухолями KRAS дикого типа). В некоторых вариантах осуществления связывающие молекулы, описанные в настоящей заявке (связывающие молекулы с участком связывания TRAILR2 любого из TR#1, TR#2, TR#3, TR#7, TR#8, TR#10, TR#12, TR2v1, TR2v2, TR2v3, TR2v4, TR2v5, TR2v6 и TR2v7, и участком связывания CDH17 любого из CDH17E9, CDH17A6, CDH17E2, CDH17H2 и CDH17v1) применяют в лечении мутантного KRAS колоректального рака (т.е., пациентов с мутантными KRAS опухолями).

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики рака, причем этот способ включает введение эффективного количества связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, человеку (например, человеку, страдающему от рака или подверженному риску развития рака).

Предпочтительным способом применения является парентеральный, путем инфузии или инъекции (внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, внутрикожный), но также могут быть применены и другие способы применения, такие как ингаляционный, трансдермальный, интраназальный, буккальный, пероральный.

В дополнительном аспекте связывающую молекулу в соответствии с изобретением применяют в сочетании с устройством, пригодным для введения связывающей молекулы, таким как шприц, шприц-ручка, микронасос или другое устройство. В другом аспекте связывающая молекула в соответствии с изобретением содержится в наборе частей, например, также включающем в себя вкладыш в упаковку с инструкциями по применению связывающей молекулы.

«Терапевтически эффективное количество» вводимой молекулы представляет собой минимальное количество, необходимое для предотвращения, ослабления или лечения клинических симптомов рака, в частности минимальное количество, которое эффективно при этих нарушениях.

Диапазон доз связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, который применяют в сутки, обычно составляет от 1 мкг/кг до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг.

5 Диапазон доз связывающей молекулы по изобретению, применимый в сутки, обычно составляет от 1 мкг/кг до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,1 мг/кг до 20 мг/кг.

10 Как правило, для лечения и/или облегчения заболеваний, расстройств и состояний, упомянутых в настоящей заявке, и в зависимости от конкретного заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, эффективности специфической связывающей молекулы в соответствии с изобретением, которую следует применять, конкретного пути введения и используемого конкретного фармацевтического состава или композиции, молекулы антител в соответствии с изобретением обычно вводят в количестве от 0,005 до 20,0 мг на килограмм массы тела и в дозе, предпочтительно от 0,05 до 15 10,0 мг/кг/доза, и более предпочтительно от 0,5 до 10 мг/кг/доза, либо непрерывно (например, путем инфузии) или более предпочтительно в виде единичных доз. Интервал введения может составлять, например, два раза в неделю, еженедельно или ежемесячно, но может значительно варьироваться, в особенности, в зависимости от вышеупомянутых параметров. Таким образом, в 20 некоторых случаях может быть достаточно использовать меньшую дозу, указанную выше, тогда как в других случаях верхний предел может быть превышен. При применении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

25 В зависимости от конкретной связывающей молекулы в соответствии с изобретением и ее специфических фармакокинетических и других свойств ее можно вводить ежедневно, каждый второй, третий, четвертый, пятый или шестой день, еженедельно, ежемесячно и тому подобное. Режимы введения могут включать в себя долгосрочное лечение в течение нескольких недель. Под «долгосрочным» подразумевают по меньшей мере две недели, а 30 предпочтительно месяцы или годы лечения.

Эффективность связывающих молекул в соответствии с изобретением и содержащих их композиций может быть проверена с использованием любого подходящего анализа *in vitro*, анализа на основе клеток, анализа *in vivo* и/или непосредственно известной животной модели, или любой их комбинации, в

зависимости от конкретно установленного заболевания. Подходящие анализы и модели на животных будут понятны специалисту в данной области и, например, включают анализы и модели на животных, используемые в приведенных ниже примерах.

5 Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка конечно же будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае связывающая молекула в соответствии с изобретением будет введена в дозировках и таким способом, 10 который позволяет доставлять фармацевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

Связывающие молекулы в соответствии с изобретением могут быть использованы сами по себе или в сочетании с другими фармакологически активными веществами, такими как соединения известные из уровня техники 15 или являющиеся стандартными в лечении, такие как, например, цитостатические или цитотоксические вещества, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды, иммуномодуляторы/ингибиторы контрольных точек и тому подобное.

Поэтому еще один аспект изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей связывающую молекулу в соответствии с 20 изобретением, совместно с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или несколькими другими активными веществами.

Еще один аспект изобретения относится к связывающей молекуле в соответствии с изобретением для применения в лечении рака (например, 25 индивидуума, страдающего от рака или подверженного риску развития рака), причем указанная терапия включает одно или несколько фармакологически активных веществ.

Еще один аспект изобретения относится к применению одного или нескольких активных веществ в изготовлении лекарственного средства для 30 лечения рака и/или опухолевых заболеваний (например, индивидуума, страдающего от рака или подверженного риску развития рака), причем указанное лекарственное средство содержит связывающую молекулу в соответствии с изобретением.

Цитостатические и/или цитотоксические активные вещества, которые можно вводить в комбинации со связывающими молекулами в соответствии с изобретением включают, но не ограничены ними, гормоны, аналоги гормонов и антигормоны, ингибиторы ароматазы, агонисты и антагонисты LHRH, ингибиторы факторов роста (факторов роста, таких как, например, фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER, например, HER2, HER3, HER4) и фактор роста гепатоцитов (HGF)), ингибиторы представляют собой, например, антитела против фактора роста, антитела против рецептора фактора роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, цетуксимаб, гефитиниб, афатиниб, нинтеданиб, иматиниб, лапатиниб, бозутиниб и трастузумаб; антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил (5-FU), гемцитабин, иринотекан, доксорубин, TAS-102, капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ара C), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевина, такие как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винкристин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза, включая бевацизумаб, рамуцизумаб и афлиберцепт, ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК, ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопозифос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK1 (такие как воласертиб), ингибиторы CDK, включая ингибиторы CDK9,

ингибиторы аврора-киназы), ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибиторы PTK2/FAK), ингибиторы белок-белкового взаимодействия, ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3, ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2, ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогенов, ингибиторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы DNMT, ингибиторы HDAC, ингибиторы ANG1/2, ингибиторы CYP17, радиофармацевтические препараты, иммунотерапевтические средства, такие как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (например, связывающие молекулы/иммуноглобулины CTLA4, PD1, PD-L1, LAG3 и TIM3, такие как ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) и различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирин; ингибиторы протеасом (такие как бортезомиб); миметики Smac и BH3; агенты, восстанавливающие функциональность p53, включая антагонист mdm2-p53; ингибиторы сигнального пути Wnt/бета-катенин; и/или ингибиторы циклинзависимой киназы 9.

Особое предпочтение отдают лечению при помощи связывающих молекул в соответствии с изобретением в сочетании с лекарственным средством, которое выбирают из следующих:

(i) антитела против VEGF (бевацизумаб и другие антиангиогенные вещества) с комбинацией химиотерапии или без нее (включая комбинацию доксорубицин/циклофосфамид и/или комбинацию капецитабин/доцетаксел в неoadъювантном режиме; режим таксан/платина для лечения первой и последующих линий) в пациентов с раком молочной железы;

(ii) химиотерапевтические средства, используемые для лечения КРР (включая 5-фторурацил, иринотекан, доксорубицин и TAS-102);

(iii) антитела против EGFR (цетуксимаб и панитумумаб в опухолях *KRAS* дикого типа) с комбинацией химиотерапии или без нее (включая иринотекан), комбинация антител против VEGF (бевацизумаб и другие антиангиогенные вещества) или комбинация регорафениба, например, для лечения пациентов с КРР.

(iv) иммунотерапевтические средства, включая средства против PD-1 и против PD-L1, и средства против LAG3, такие как пембролизумаб и ниволумаб и антитела, как описано в WO2017/198741, например, для лечения пациентов с KPP.

5 Для применения в терапии связывающую молекулу или антитело в соответствии с изобретением составляют в фармацевтические композиции, подходящие для облегчения введения животным или людям. Типичные составы связывающей молекулы или молекулы антитела, описанные в настоящей заявке могут быть получены путем смешивания связывающей молекулы или молекулы антитела с физиологически приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами в форме лиофилизированных или иным образом высушенных составов или водных растворов, или водных или неводных суспензий. Носители, наполнители, модификаторы или стабилизаторы являются нетоксичными при используемых дозировках и концентрациях. Они включают в себя буферные системы, такие как фосфат, цитрат, ацетат и другие неорганические или органические кислоты и их соли; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметония; хлорид бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутил или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль (ПЭГ); аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды, олигосахариды или полисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу, сахарозу, трегалозу, декстрины или декстраны; хелатообразующие агенты, такие как EDTA; сахарные спирты, такие как маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или ионные или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™ (полисорбаты), PLURONICS™ или сложные эфиры жирных кислот, простые эфиры жирных кислот или сложные эфиры сахара. Также в составе с антителом могут содержаться органические растворители, такие как этанол или изопропанол. Вспомогательные вещества могут также иметь функцию модификации высвобождения или абсорбции.

Обычно предпочтение отдают водным растворам или суспензиям. Как правило, подходящие составы для терапевтических белков, таких как связывающие молекулы в соответствии с изобретением представляют собой забуференные белковые растворы, такие как растворы, включающие белок в

5 подходящей концентрации (такой как от 0,001 до 400 мг/мл, предпочтительно от 0,005 до 200 мг/мл, более предпочтительно от 0,01 до 200 мг/мл, более предпочтительно 1,0 - 100 мг/мл, например, от 1,0 до 10,0 мг/мл (внутривенное введение) или 100 мг/мл (подкожное введение) и водный буфер, такой как:

- фосфатно-солевой буфер, pH 7,4,
- 10 - другие фосфатные буферы, pH от 6,2 до 8,2,
- ацетатные буферы, pH от 3,2 до 7,5, предпочтительно pH от 4,8 до 5,5
- гистидиновые буферы, pH от 5,5 до 7,0,
- сукцинатные буферы, pH от 3,2 до 6,6 и
- цитратные буферы, pH от 2,1 до 6,2,

15 и по выбору соли (например, NaCl) и/или стабилизирующие агенты (такие как, например, сахароза, трегалоза, лизин) и/или другие полиспирты (такие как, например, маннит и глицерин) для обеспечения изотоничности раствора и, необязательно, детергенты, например, для предотвращения агрегации (например, 0,02 % Tween-20 или Tween-80).

20 Предпочтительные забуференные белковые растворы для в.в. введения представляют собой растворы, включающие около 10 мг/мл связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, растворенной в 10 mM цитратном буфере, pH 5,5, 207 mM сахарозы, 25 mM лизина HCl и 0,02% полисорбата 20. Составы для подкожного применения могут включать значительно более

25 высокие концентрации антитела в соответствии с изобретением, такие как до 100 мг/мл или даже выше 100 мг/мл. Тем не менее, специалисту в данной области техники будет понятно, что ингредиенты и их количества, указанные выше, представляют собой только один предпочтительный вариант. Альтернативные варианты и их вариации будут сразу очевидны для специалиста

30 в данной области или могут быть легко поняты, исходя из приведенного выше описания.

Изобретение теперь описано с помощью следующих неограничивающих примеров.

Пример 1А: Распространенность как CDH17, так и TRAILR2 при первичном и метастатическом колоректальном раке (КРР), а также при первичном раке желудка (РЖ) и раке поджелудочной железы (РПЖ).

Было проведено исследование для оценки экспрессии белка TRAILR2 и CDH17 в опухолях разных типов.

ИГХ для TRAILR2 и CDH17 на первичном КРР осуществляли на свежемзамороженных и залитых OCT образцах. Срезы толщиной 5 мкм готовили на криотоме и наносили на предметные стекла с последующей фиксацией в 4% ПФА при комнатной температуре и блокирующем растворе (ФСБ/2% ВСА). Срезы инкубировали с первичными антителами (клон анти-TRAILR2 TR2.21 от Adipogen # AG-20B-0028, C=10 мкг/мл; анти-CDH17 (mulgG1) Clone 141713 от R&D Systems #MAB1032, C=1 мкг/мл), с последующим обнаружением реагента (TRAILR2 и CDH17: EnVision+, HRP, Mouse, DAKO #4000) и инкубацией в DAB-растворе. Контрастирующее окрашивание осуществляли с использованием гематоксилина. При необходимости этапы промывки проводили в ФСБ.

ИГХ для TRAILR2 и CDH17 на метастазах КРР осуществляли на фиксированных формалином и залитых парафином образцах. Срезы толщиной 2 мкм готовили на микротоме, наносили на предметные стекла и депарафинизировали. Раствор для демаскировки (TRAILR2: pH9, Vector Laboratories #H3301; CDH17: pH6, Vector Laboratories #H3300) наносили при 121°C/1 бар, после чего следовали этапы блокирования с использованием 3% H₂O₂ и впоследствии нормальной козьей сыворотки (Vector Laboratories #S-1000) в ФСБ/2% ВСА. Срезы инкубировали с первичными антителами (анти-TRAILR2 (D4E9) XP® Rabbit mAb от Cell Signaling #8074, разведение 1:20; анти-CDH17 (mulgG1) Clone 141713 от R&D Systems #MAB1032, C=1 мкг/мл) в течение 1 ч. при комнатной температуре, с последующим обнаружением реагента (TRAILR2: EnVision+, HRP, Rabbit, DAKO #K4003; CDH17: EnVision+, HRP, Mouse, DAKO #4000) и инкубацией в DAB-растворе. Контрастирующее окрашивание осуществляли с использованием гематоксилина. При необходимости этапы промывки проводили в ФСБ.

На Фигуре 14, репрезентативные изображения ИГХ как для TRAILR2, так и для CDH17 показаны в первичном КРР и в метастазах печени при КРР. В первичном КРР (n=26) экспрессию CDH17 наблюдали в 100% всех случаев и коэкспрессию с TRAILR2 в 88%; при метастатическом КРР (n=39; печень и

легкие), экспрессию CDH17 наблюдали в 100% всех случаев, а коэкспрессию с TRAILR2 в 100%; при первичном РЖ (n=49), экспрессию CDH17 наблюдали в 95% всех случаев, а коэкспрессию с TRAILR2 в 60%; при первичном PaC (n=32), экспрессию CDH17 наблюдали в 80% всех случаев, а коэкспрессию с TRAILR2 в 20%.

Это исследование подтверждает коэкспрессию CDH17 и TRAILR2 в большом подмножестве KPP, РЖ и РПЖ.

Пример 1В: Конструирование связывающих молекул, распознающих человеческий рецептор 2 TRAIL (TRAILR2) и человеческий кадгерин17 (CDH17)

Авторы настоящего изобретения разработали связывающие молекулы, которые связывают CDH17 и TRAILR2, и которые вызывают апоптоз в раковых клетках, экспрессирующих как CDH17, так и TRAILR2. Используемая молекулярная конструкция имеет антитело IgG (называемое «основным антителом») которое обладает специфичностью к одному антигену-мишени, причем scFv различной специфичности связаны с С-концом тяжелой цепи. Схема конструкции показана на Фигуре 1.

Предпочтительно связывающая молекула является биспецифической и четырехвалентной.

Биспецифическая молекула содержит гибкие пептидные последовательности между переменными доменами тяжелой цепи (VH) и переменными доменами легкой цепи (VL) scFv, а домены scFv связаны с основным антителом IgG через дополнительные серии линкеров. В одной конфигурации scFv ориентирован так, что домен VL образует «N-концевой» конец scFv и, таким образом, сливается с С-концом тяжелой цепи основного антитела, тогда как VH образует С-конец scFv и действительно весь полипептид тяжелой цепи. Тем не менее, следует понимать, что эта структура «N-VL-VH-C» может быть обращена, то есть «N-VH-VL-C».

Чтобы проверить осуществимость этой концепции, был подготовлен ряд различных биспецифических молекул на основе формата, изображенного на Фигуре 1.

В нижеследующих примерах объясняются методы, используемые для создания биспецифической молекулы, которая связывает CDH17 и TRAILR2, а также различия в формате и биологической активности этих молекул.

Пример 2: Получение связывающих доменов, которые распознают CDH17 и TRAILR2, с использованием высокопроизводительного восстановления гена V из гибридом и культивированных одиночных В-клеток

5 Понятно, что для получения биспецифических молекул, связывающихся с человеческими CDH17 и TRAILR2, необходимо получить переменные домены, связывающиеся с отдельными антигенами-мишенями.

10 Для достижения этого клональные гибридомы или одиночные В-клетки, полученные от мышей, иммунизированных CDH17 или TRAILR2, культивировали *in vitro*. Супернатанты подвергали скринингу на реакционную способность против человеческого CDH17 или TRAILR2. Затем гены иммуноглобулина (Ig) VH и VL амплифицировали из идентифицированных положительных клонов.

15 Для выделения РНК из гибридом около 2×10^6 клеток из одиночных клонов осаждали и использовали в качестве исходного материала. Для одиночных В-клеток в качестве исходного материала использовали от 100 до 500 клеток, которые развились из единично выделенных В-клеток. РНК выделяли с использованием RNeasy Plus (Qiagen, Hilden, Германия). Затем кДНК синтезировали с использованием набора для синтеза кДНК Smarter (Clontech, Mount View, CA) в соответствии с инструкциями производителя.

20 Гены Ig VH и VL амплифицировали с использованием праймеров, перечисленных в Таблице 1. Каждая 50 мкл ПЦР-реакция состояла из 20 мкМ смеси прямого и обратного праймеров, 25 мкл премикса Pfu (Agilent Technologies), 2 мкл неочищенной кДНК и 21 мкл дважды дистиллированной H₂O. ПЦР реакция начиналась со стадии 94°C в течение 3 мин., после чего следовали 15 циклов ПЦР (92°C в течение 1 мин., 55°C в течение 1 мин., 68°C в течение 1 мин.), затем 25 циклов ПЦР (94°C в течение 1 мин., 50°C в течение 1 мин., 72°C в течение 1 мин.) и заканчивалась стадией 72°C в течение 7 мин.

30 Затем осуществляли второй цикл ПЦР с набором праймеров, штрих-кодом для 454 секвенирования следующего поколения. Реакцию начинали при 94°C в течение 3 мин., затем циклически повторяли 35 циклов при 92°C в течение 1 мин., 53°C в течение 1 мин. и 68°C в течение 1 мин. Продукты ПЦР VL и VH объединяли, очищали в геле, а затем подвергали 454 секвенированию ДНК (Roche GS-FLX, SeqWright, США).

Используя эту методологию, было приготовлено большое количество пар генов VH и VL Ig, кодирующих связывающие домены со специфичностью к CDH17 или TRAILR2. Некоторые из последовательностей VH и VL были дополнительно гуманизированы с использованием способов, известных из

5

Таблица 1: последовательности праймеров

Стадия ПЦР	Название праймера	Последовательность 5'–3'
VL 1 ст. ПЦР	5' UPM длинный	СТААТАСГАСТСАСТАТАГГГСААГСАГТГГТАТСААСГСАГАГТ (SEQ ID NO: 234)
	5' UPM короткий	СТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 235)
	3' МКС R	СТГСТСАСТГГТАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 236)
VH 1 ст. ПЦР	5' UPM длинный	СТААТАСГАСТСАСТАТАГГГСААГСАГТГГТАТСААСГСАГАГТ (SEQ ID NO: 234)
	5' UPM короткий	СТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 235)
	3' МНГС R	ГГГГССАГТГГТАТАГАСАГАТГГГГГ (SEQ ID NO: 237)
454 2-я VL ПЦР	MuF1	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАСГАТГСГТСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 238)
454 2-я VL ПЦР	MuF2	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАСГСТСГАСАСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 239)
454 2-я VL ПЦР	MuF3	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГААСГАСТССТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 240)
454 2-я VL ПЦР	MuF4	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАСГАСТГТАГСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 241)
454 2-я VL ПЦР	MuF5	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАТСАГАСАСГАСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 242)
454 2-я VL ПЦР	MuF6	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАТАТСГСГАСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 243)
454 2-я VL ПЦР	MuF7	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГСТГТСТТАСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 244)
454 2-я VL ПЦР	MuF8	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГСТСГСТГТСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 245)
454 2-я VL ПЦР	MuKR1	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГАСГАТГСГТСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 246)
454 2-я VL ПЦР	MuKR2	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГАСГСТСГАСАСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 247)
454 2-я VL ПЦР	MuKR3	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГААСГАСТССТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 248)
454 2-я VL ПЦР	MuKR4	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГАСГАСТГТАГСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 249)
454 2-я VL ПЦР	MuKR5	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГАТСАГАСАСГСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 250)
454 2-я VL ПЦР	MuKR6	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГАТАТСГСГАСТАГСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 251)
454 2-я VL ПЦР	MuKR7	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГСТГТСТТАСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 252)
454 2-я VL ПЦР	MuKR8	СТАТГСГСТТГССАГСССГСТСАГСТСГСТГТСТАСТГСТСАСТГГАТГГТГГГААГАТГГ (SEQ ID NO: 253)
454 2nd VH PCR	MuF1	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАСГАТГСГТСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 254)
454 2nd VH PCR	MuF2	СГТАТСГСТССТСГСГССАТСАГАСГСТСГАСАСТААТАСГАСТСАСТАТАГГГС (SEQ ID NO: 255)

Стадия ПЦР	Название праймера	Последовательность 5'–3'
454 2nd VH PCR	MuF3	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGAGACGCACTCCTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 256)
454 2nd VH PCR	MuF4	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGAGCACTGTAGCTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 257)
454 2nd VH PCR	MuF5	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGATCAGACACGCTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 258)
454 2nd VH PCR	MuF6	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGATATCGCGAGCTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 259)
454 2nd VH PCR	MuF7	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGCGTGTCTCTACTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 260)
454 2nd VH PCR	MuF8	CGTATCGCCTCCCTCGCGCCATCAGCTCGCGTGTCTCTAATACGACT CACTATAGGGC (SEQ ID NO: 261)
454 2nd VH PCR	MuG1R1	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGACGAGTGCGTGCGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 262)
454 2nd VH PCR	MuG1R2	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGACGCTCGACAGGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 263)
454 2nd VH PCR	MuG1R3	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGAGACGCACTCGGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 264)
454 2nd VH PCR	MuG1R4	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGAGCACTGTAGGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 265)
454 2nd VH PCR	MuG1R5	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGATCAGACACGGGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 266)
454 2nd VH PCR	MuG1R6	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGATATCGCGAGGGGGGCCAGTG GATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 267)
454 2nd VH PCR	MuG1R7	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGCGTGTCTCTAGGGGGCCAGTGG ATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 268)
454 2nd VH PCR	MuG1R8	CTATGCGCCTTGCCAGCCCGCTCAGCTCGCGTGTCTCGGGGGCCAGTGG ATAGACAGATGGGGG (SEQ ID NO: 269)

Пример 3: Высокопроизводительная конструкция биспецифических молекул, связывающих CDH17 и TRAILR2

Для конструирования генного сегмента, кодирующего scFv TRAILR2, пары генов VL и VH, кодирующих переменные домены, связывающиеся с TRAILR2, полученные в примере 2 или известные в данной области техники, объединяли генным сегментом, кодирующим гибкий линкер пептидной последовательности GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:143). Полученные сегменты гена, кодирующего scFv, в свою очередь, клонировали внутри рамки до 3' конца гена, кодирующего тяжелую цепь человеческого антитела IgG. Эти кодирующие сегменты были синтезированы перекрывающимися методами ПЦР и клонированы в вектор экспрессии pTT5.

Пары генов VL и VH, кодирующих CDH17-связывающие переменные домены, полученные в Примере 2, затем форматировали в биспецифический формат, описанный в Примере 1. Гены VH клонировали в вектор экспрессии pTT5 в виде слияния внутри рамки на 5' конце гена, кодирующего человеческий

Ig γ . Ген, кодирующий TRAILR2-связывающий scFv, был клонирован внутри рамки на 3' конце того же сегмента, кодирующего Ig γ . Подобным образом, гены VL были клонированы в вектор экспрессии pTT5 в виде слияния внутри рамки с геном, кодирующим легкую цепь каппа IgG человека.

5 Пары генов VL и VH, кодирующих TRAILR2-связывающие переменные домены, полученные в Примере 2 или известные в данной области техники, затем использовали для получения молекул антител (молекул полноразмерных антител, содержащих две легкие и две тяжелые цепи), специфически связывающихся с TRAILR2 (например, содержащих антигенсвязывающий
10 участок TR2v1 или TRv2) с использованием способов, известных в данной области техники и используемых для обнаружения/мечения клеток или в качестве контрольных антител в примерах, описанных ниже. Такие антитела включают в себя либо IgG1 WT человека, либо константные домены IgG1 (KO).

Равным образом, пары генов VL и VH, кодирующих CDH17-связывающие
15 переменные домены, полученные в Примере 2 или известные в данной области, были дополнительно использованы для получения молекул антител (молекул полноразмерных антител, содержащих две легкие и две тяжелые цепи), специфически связывающихся с CDH17 (например, содержащих антигенсвязывающий участок CDH17v1 или CDH17H2) с использованием
20 способов, известных в данной области техники и используемых для обнаружения/мечения клеток или в качестве контрольных антител в примерах, описанных ниже. Такие антитела включают в себя либо IgG1 WT человека, либо константные домены IgG1 (KO).

Антитела, специфические или для TRAILR2, или для CDH17, описанные
25 выше и используемые в следующих примерах в качестве контрольных антител, представляют собой обычные полноразмерные антитела с двумя тяжелыми и легкими цепями. Участки связывания таких контрольных антител определяются теми же переменными доменами, что и биспецифические связывающие белки, с которыми их сравнивают. Например, на Фигуре 3 связывающая молекула с
30 CDH17-специфическим участком связывания CDH17v1 и а TRAILR2-специфическим участком связывания TR2v1 (называемым связывающей молекулой CDH17v1/TR2v1) содержит последовательность VH, специфическую для CDH17 SEQ ID NO: 118 и последовательность VL, специфическую для CDH17 SEQ ID NO: 119 и последовательность VH, специфическую для TRAILR2

SEQ ID NO. 96 и последовательность VL, специфическую для TRAILR2 SEQ ID NO: 97 (см. Таблицу 2). Соответственно, контрольное антитело анти-CDH17v1, используемое в этом примере, содержит последовательность VH, специфическую для CDH17 SEQ ID NO: 118 и последовательность VL, специфическую для CDH17 SEQ ID NO: 119 и контрольное антитело анти-TRv1 содержит последовательность VH, специфическую для TRAILR2 SEQ ID NO. 96 и последовательность VL, специфическую для TRAILR2 SEQ ID NO: 97 (см. Фигуру 3).

Использовали In-Fusion® HD Cloning Kit (Clonotech, США) в вышеописанной процедуре для направленного клонирования генов VH и VL. Были синтезированы праймеры ПЦР для VL/VH с удлинениями 15 п.н., комплементарными концам линейизованного вектора. ПЦР осуществляли с использованием стандартного протокола производителя, и ампликоны очищали или обрабатывали с помощью Cloning Enhancer, а затем клонировали в соответствующий вектор. После этого *E. coli* трансформировали в соответствии с инструкциями изготовителя (Clonotech, США). Были секвенированы минипрепы ДНК.

Каждый вектор экспрессии содержит эукариотические промоторные элементы для гена, кодирующего цепь, ген, кодирующий сигнальную последовательность и тяжелую или легкую цепь, кассету экспрессии для гена маркера селекции прокариот, такого как ампициллин, и источник репликации. Эти плазмиды ДНК размножали в устойчивых к ампициллину колониях *E. coli* и очищали.

Пример 4: Экспрессия и очистка биспецифических, четырехвалентных молекул, распознающих человеческий TRAILR2 и человеческий CDH17

Векторы экспрессии, полученные в Примере 3, трансфицировали в клетки CHO-E.

Трансфицированные клетки CHO-E, растущие в суспензии в бессывороточных средах, культивировали во встряхиваемых колбах, перемешивая при 140 об./мин., 37°C и 5% CO₂ и хранили в условиях экспоненциального роста. В день трансфекции клетки химически трансфицировали посредством 1 мг плазмиды легкой цепи и 0,5 мг плазмиды тяжелой цепи. Затем их высевали в количестве от 1 до 2 x 10⁶ клеток/мл в 1 л среды для экспрессии Gibco® FreeStyle™ CHO (LifeTechnologies, NY, US).

После этого клетки инкубировали при орбитальном встряхивании в течение от 10 до 12 дней с однократной подкормкой 150 мл коммерческого питательного раствора для обеспечения экспрессии белков. Титры антител/связывающих молекул в супернатантах клеточных культур определяли с использованием прибора Octet® (Pall ForteBio, CA, US) и наконечников биосенсора protA в соответствии с инструкциями производителя.

Рекомбинантные связывающие молекулы или антитела очищали от культурального супернатанта с помощью аффинной хроматографии на белке А, с использованием MabSelect™ (Amersham Biosciences) и хранили в 60 mM NaOAc буфере (pH 5,0). Чистоту и степень гетерогенности образцов оценивали масс-спектрометрией и аналитическим ультрацентрифугированием. Подтверждено, что все образцы имеют содержание мономера $\geq 90\%$ и содержат $< 10\%$ примесей до функционального тестирования.

Пример 5: Подробные данные полученных биспецифических молекул, распознающих молекулы TRAILR2 человека и молекулы CDH17 человека

В следующих примерах был получен ряд различных молекул биспецифических антител к TRAILR2/CDH17 в соответствии с изобретением. Чтобы избежать путаницы, характеристики и последовательности этих молекул приведены ниже.

Таблица 2: Подробные данные биспецифических молекул TRAILR2/CDH17 в соответствии с изобретением

Название	Связывающий домен TRAIL/R2 (последовательности VH и VL)	Связывающий домен CDH17 (последовательности VH и VL)	Тип и последовательность IgG	Ориентация и последовательность scFV
CDH17v1/TR2v1	TR2v1 SEQ ID NOs 96 и 97.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119.	последовательность IgG1 дикого типа SEQ ID NO 120	VL-VH SEQ ID NO: 124.
CDH17v1/TR2v1- (IgG1 KO)	TR2v1 SEQ ID NOs 96 и 97.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119.	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO: 124.
CDH17v1/TR2v2- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119.	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO: 125.
CDH17v1/TR2v2- (IgG4 Pro)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG4 Pro последовательность SEQ ID NO: 122	VL-VH SEQ ID NO: 125.
CDH17v1/TR2v1- (scFv VH-VL)	TR2v1 SEQ ID NOs 96 и 97.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VH-VL SEQ ID NO. 131
CDH17v1/TR2v1- (scFv VH-VL ss)	TR2v1 SEQ ID NOs 96 и 97.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VH-VL SEQ ID NO. 132

Название	Связывающий домен TRAIL/R2 (последовательности VH и VL)	Связывающий домен CDH17 (последовательности VH и VL)	Тип и последовательность IgG	Ориентация и последовательность scFV
CDH17v1/TR2v1- (scFv VL-VH ss)	TR2v1 SEQ ID NOs 96 и 97.	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO. 133
CDH17A6/TR2v2- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17A6 SEQ ID NOs 112 и 113	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO 125.
CDH17E2/TR2v2- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17E2 SEQ ID NOs 114 и 115	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO. 125
CDH17E9/TR2v2- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17E9 SEQ ID NOs 110 и 111	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.125
CDH17H2/TR2v2- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.125
CDH17H2/TR2v3- (IgG1 KO)	TR2v3 SEQ ID NOs 100 и 101	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.126
CDH17H2/TR2v4- (IgG1 KO)	TR2v4 SEQ ID NOs 102 и 103	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.127
CDH17H2/TR2v5- (IgG1 KO)	TR2v5 SEQ ID NOs 104 и 105	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.128
CDH17H2/TR2v6- (IgG1 KO)	TR2v6 SEQ ID NOs 106 и 107	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.129
CDH17H2/TR2v7- (IgG1 KO)	TR2v2 SEQ ID NOs 108 и 109	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 KO SEQ ID NO: 121	VL-VH SEQ ID NO.130
CDH17v1/TR2#1- (IgG1 KO)	TR2#1 SEQ ID NOs 82 и 83	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO.134
CDH17v1/TR2#2- (IgG1 KO)	TR2#2 SEQ ID NOs 84 и 85	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO.135
CDH17v1/TR2#3- (IgG1 KO)	TR2#3 SEQ ID NOs 86 и 87	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO. 136
CDH17v1/TR2#7- (IgG1 KO)	TR2#7 SEQ ID NOs 88 и 89	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO. 137
CDH17v1/TR2#8- (IgG1 KO)	TR2#8 SEQ ID NOs 90 и 91	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO. 138
CDH17v1/TR2#10- (IgG1 KO)	TR2#10 SEQ ID NOs 92 и 93	CDH17v1 SEQ ID NOs 118 и 119	IgG1 KO SEQ ID NO: 121.	VL-VH SEQ ID NO. 139
CDH17H2/TR2v2- (IgG1 FcRnmut)	TR2v2 SEQ ID NOs 98 и 99	CDH17H2 SEQ ID NOs 116 и 117	IgG1 FcRnmut SEQ ID NO: 270	VL-VH SEQ ID NO.125

Таблица 3: Аминокислотные последовательности и SEQ ID NOs CDRs, VH, VL, scFv, легкие и тяжелые цепи связывающих молекул и антител в соответствии с изобретением:

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO: 1	TR2#1HCCDR1	DYTFTSYDIN
SEQ ID NO:2	TR2#1HCCDR2	WIDPGSGNTKYNEKFKG
SEQ ID NO:3	TR2#1HCCDR3	KNYGGSYAFTY
SEQ ID NO:4	TR2#1LCCDR1	KASQDVITAVA
SEQ ID NO:5	TR2#1LCCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO:6	TR2#1LCCDR3	QQHYSTPWT
SEQ ID NO:7	TR2#2HCCDR1	GYTFTEYIIH
SEQ ID NO:8	TR2#2HCCDR2	WFYPGSGSIKYNEKFKD
SEQ ID NO:9	TR2#2HCCDR3	HEEGGYSAWFPY
SEQ ID NO:10	TR2#2LCCDR1	KASQDVSTAVA
SEQ ID NO:11	TR2#2LCCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO:12	TR2#2LCCDR3	QQHYSTPYT
SEQ ID NO:13	TR2#3HCCDR1	GYTFDYYLNL
SEQ ID NO:14	TR2#3HCCDR2	YIYPNNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO:15	TR2#3HCCDR3	GSNWIWYFDV
SEQ ID NO:16	TR2#3LCCDR1	RSSQSIVHSNGDTYLD
SEQ ID NO:17	TR2#3LCCDR2	KVSNRFS
SEQ ID NO:18	TR2#3LCCDR3	FRGSHIPPT
SEQ ID NO:19	TR2#7HCCDR1	GYSFTDYYIN
SEQ ID NO:20	TR2#7HCCDR2	KIGPGSGNTYYNEKFEG
SEQ ID NO:21	TR2#7HCCDR3	TGPFAY
SEQ ID NO:22	TR2#7LCCDR1	KASQNVGNVA
SEQ ID NO:23	TR2#7LCCDR2	YASNRYT
SEQ ID NO:24	TR2#7LCCDR3	QQHYSSPLT
SEQ ID NO:25	TR2#8HCCDR1	GFSLSTSGMGVS
SEQ ID NO:26	TR2#8HCCDR2	HIYWDDDKRYNPSLKS
SEQ ID NO:27	TR2#8HCCDR3	RRLGPFAY
SEQ ID NO:28	TR2#8LCCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO:29	TR2#8LCCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO:30	TR2#8LCCDR3	QQYSSYPYT
SEQ ID NO:31	TR2#10HCCDR1	GYTFDYYMYN
SEQ ID NO:32	TR2#10HCCDR2	YIYPNNGGTRYNPKFKG
SEQ ID NO:33	TR2#10HCCDR3	GGNWNWYFDV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:34	TR2#10LCCDR1	RSSQNIVHSNGNTYLD
SEQ ID NO:35	TR2#10LCCDR2	KVSNRFS
SEQ ID NO:36	TR2#10LCCDR3	FQGSHVPPT
SEQ ID NO:37	TR2#12HCCDR1	GYTFTEYIIH
SEQ ID NO:38	TR2#12HCCDR2	WFYPGSGNIKYNEKFKD
SEQ ID NO:39	TR2#12HCCDR3	HEGGSNFFPY
SEQ ID NO:40	TR2#12LCCDR1	KASQDVSNVA
SEQ ID NO:41	TR2#12LCCDR2	WASTRHN
SEQ ID NO:42	TR2#12LCCDR3	QQHYRTPYT
SEQ ID NO:43	TRv1, TRv2, TRv3, TRv4, TRv5, TRv6 и TRv7 HCCDR1	GFTFDDYGMS
SEQ ID NO:44	TRv1 и TRv2 HCCDR2	GINWNGGSTGYADSVKG
SEQ ID NO:45	TRv3, TRv4, TRv5 HCCDR2	GINWSSGSTGYADSVKG
SEQ ID NO:46	TRv6 HCCDR2	GINWAGGSTGYADSVKG
SEQ ID NO:47	TRv7 HCCDR2	GINWTGGSTGYADSVKG
SEQ ID NO:48	TRv1, TRv2, TRv3, TRv4, TRv5, TRv6 и TRv7 HCCDR3	ILGAGRGWYFDL
SEQ ID NO:49	TRv1, TRv2, TRv3, TRv4, TRv5, TRv6 и TRv7 LCCDR1	QGDSLRSYYAS
SEQ ID NO:50	TRv1, TRv2 и TRv5 LCCDR2	GKNNRPS
SEQ ID NO:51	TRv3 и TRv6 LCCDR2	GKTNRPS
SEQ ID NO:52	TRv4 LCCDR2	GKANRPS
SEQ ID NO:53	TRv7 LCCDR2	GKDNRPS
SEQ ID NO:54	TRv1 и TRv2 LCCDR3	NSRDSSGNHVV
SEQ ID NO:55	TRv3 LCCDR3	NSRDSSGTHVV
SEQ ID NO:56	TRv4 и TRv5	NSRDSSGAHVV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
	LCCDR3	
SEQ ID NO:57	TRv6 и TRv7 LCCDR3	NSRDSSGDHVV
SEQ ID NO:58	CDH17E9HCCDR1	GYTLTDHTIH
SEQ ID NO:59	CDH17E9HCCDR2	YIYPRDDITQYNENFKA
SEQ ID NO:60	CDH17E9HCCDR3	WSWHFGSNYYGLDY
SEQ ID NO:61	CDH17E9LCCDR1	KASQNVGTALA
SEQ ID NO:62	CDH17E9LCCDR2	SASNRFT
SEQ ID NO:63	CDH17E9LCCDR3	QQYSTYPLT
SEQ ID NO:64	CDH17A6HCCDR1	GYTFTDHTIH
SEQ ID NO:65	CDH17A6HCCDR2	YIYPRDAITKYNEKFKG
SEQ ID NO:66	CDH17A6HCCDR3	WGYFYGSTSYFDF
SEQ ID NO:67	CDH17A6LCCDR1	KASQNVGTGVV
SEQ ID NO:68	CDH17A6LCCDR2	SPSNRYT
SEQ ID NO:69	CDH17A6LCCDR3	QQYSTYPWT
SEQ ID NO:70	CDH17E2HCCDR1 CDH17H2HCCDR1	GYTFTDHTIH
SEQ ID NO:71	CDH17E2HCCDR2 CDH17H2HCCDR2	YIYPRDVITQYNEKFKG
SEQ ID NO:72	CDH17E2HCCDR3 CDH17H2HCCDR3	WGYFYGSRSYFDF
SEQ ID NO:73	CDH17E2LCCDR1 CDH17H2LCCDR1	KASQNVGTAVA
SEQ ID NO:74	CDH17E2LCCDR2 CDH17H2LCCDR2	SASNRYT
SEQ ID NO:75	CDH17E2LCCDR3 CDH17H2LCCDR3	QQYSSYPWT
SEQ ID NO:76	CDH17v1HCCDR1	GYTLTDHTIH
SEQ ID NO:77	CDH17v1HCCDR2	YIYPRDGITGYNEKFKG
SEQ ID NO:78	CDH17v1HCCDR3	WGYSYRNYAYYYDY
SEQ ID NO:79	CDH17v1LCCDR1	KSSQSLHSSNQKNYLA
SEQ ID NO:80	CDH17v1LCCDR2	WASTRES
SEQ ID NO:81	CDH17v1LCCDR3	QQYSSYPWT
SEQ ID NO:82	TR2#1VH	QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKAFDYTFTSYD INWVKQRPGQGLEWIGWIDPGSGNTKYNEKFK GKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCAR KNYGGSYAFTYWGQGLTVTVSA

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:83	TR2#1VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGT GSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWT GGGKLEIK
SEQ ID NO:84	TR2#2VH	KVQLQQSGAELVKTGTSVKLSCKASGYTFTEYII HWVKQRSGQGLEWIGWFYPGSGSIKYNEKF KATLTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCARH EEGGYSAWFPYWGQGLVTVSA
SEQ ID NO:85	TR2#2VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGS GSGTDYILTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFG GGKLEIK
SEQ ID NO:86	TR2#3VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYY YLNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKF KGKTTLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCT RGSNWIWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:87	TR2#3VL	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNG DTYLDWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVAEDLG VYYCFRGSHP TFGAGTKLELK
SEQ ID NO:88	TR2#7VH	QVQLKQSGAELV KPGASVKISCKASGYSFTDYY INWVKQRPGQGLEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEG KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAS TPFAYWGQGLVTVSA
SEQ ID NO:89	TR2#7VL	SIVMTQTPKFLPV SAGDRVMTCKASQNVGNN VAWYQQKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGS GSGTDFTFTISSVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFG AGTKLELK
SEQ ID NO:90	TR2#8VH	QVTLKESGPGILQPSQTL SLTCSFSGFSLSTSGMG VSWIRQPSGKGLEWLAHIYWD DDKRYNP SLKS RLTISKDTSRNQVFLKITSVD TADTATYYCARR LGPFAWYWGQGLVTVSA
SEQ ID NO:91	TR2#8VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSG SGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGG GTKLEIK
SEQ ID NO:92	TR2#10VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYY YMNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKF KGKATLTVDKSSSTAYMELSRLTSEDSAVYYCA RGGNWNWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:93	TR2#10VL	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQNIVHSNG NTYLDWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHP TFGAGTKLELK
SEQ ID NO:94	TR2#12VH	KVQLQQSGAELV KPGASVKLSCKASGYTFTEYII HWVKQKSGQGLEWIGWFYPGSGNIKYNEKF KATLTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCTR H EGGSNFFPYWGQGLVTVSA
SEQ ID NO:95	TR2#12VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNVAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		GSGETDYILTISSVQAEDLALYYCQQHYRTPYTFGGTKLEIK
SEQ ID NO:96	TRv1VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:97	TRv1VL	DIELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:98	TRv2VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:99	TRv2VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:100	TRv3VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:101	TRv3VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVFGGTKLTVL
SEQ ID NO:102	TRv4VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:103	TRv4VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:104	TRv5VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:105	TRv5VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVL
SEQ ID NO:106	TRv6VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:107	TRv6VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGTKLTVL

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:108	TRv7VH	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM MSWVRQAPGKGLEWVSGINWTGGSTGYADSV KGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWVGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:109	TRv7VL	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLIYVKDNRPSPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVV GGTKLTVL
SEQ ID NO:110	CDH17E9VH	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO:111	CDH17E9VL	DIVMTQSQTFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAL AWYQQKPRQSPKLLIYSASNRFTGVPDRFTGSG SGTDFTLTISNMRSEDLADYVCQYSTYPLTFGS GTKLEIR
SEQ ID NO:112	CDH17A6VH	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSS
SEQ ID NO:113	CDH17A6VL	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTGV VWYQQRPQGSPKLLIYSPSNRYTGVPDRFTGSG SGTDFTLTITNIQSEDLADYFCQQYSTYPWTFGG GTKLEIK
SEQ ID NO:114	CDH17E2VH	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDFWQGTTTLTVSS
SEQ ID NO:115	CDH17E2VL	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVNITCKASQNVGTAV AWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSG SGTDFTLTITNMQSKDLADYFCQYSSYPWTFG GGTKLEIK
SEQ ID NO:116	CDH17H2VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDFWQGTTTVTVSS
SEQ ID NO:117	CDH17H2VL	DIQMTQSQSSLSASVGDRTGKASQNVGTAV AWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQPKDFATYFCQYSSYPWTFGQ GTKLEIK
SEQ ID NO:118	CDH17v1VH	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWKQRPQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSS
SEQ ID NO:119	CDH17v1VL	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIK
SEQ ID NO:120	IgG1WTHC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO:121	IgG1KOHc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:122	IgG4ProHC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO:123	Легкая цепь каппа	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSLTITLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO:124	TR2v1scFvVLVH	DIELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVV GGGKLTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE VQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYG MSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSV KGRVTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:125	TR2v2scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVV GGGKLTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV LVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVK RVTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI LGAGRGWYFDLWGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:126	TR2v3scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSG NTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVF GGTKLTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEV LVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS VRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILG AGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:127	TR2v4scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLVIYGKANRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVF GGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQ LVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKG RVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI LGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:128	TR2v5scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVF GGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQ LVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKG RVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI LGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:129	TR2v6scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSG NTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVF GGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQL VQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSW VRQAPGKGLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRV TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILG AGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:130	TR2v7scFvVLVH	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLVIYGKDNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVF GGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQ LVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLEWVSGINWTGGSTGYADSVKG RVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI LGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:131	TR2v1scFvVHVL	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYG MSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSV KGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGSDIELTQDPAVSVALGQTVRI TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNN RPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CNSRDSSGNHVVFGGGTKLTVLGQ
SEQ ID NO:132	TR2v1scFvVHVLss	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYG MSWVRQAPGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSV KGRVTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGSDIELTQDPAVSVALGQTVRI TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNN RPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYY CNSRDSSGNHVVF GCGTKLTVLGQ
SEQ ID NO:133	TR2v1scFvVLVHss	DIELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYAS WYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVF GCGTKLTVLGQGGGGSGGGSGGGSGGGGSE

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		VQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM MSWVRQAPGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSV KGRVTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:134	TR2#1scFvVLVH	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGT GSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWF GGGKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQ LQSGAELVKPGASVKLSCKAFDYTFSTYDINW VKQRPQGQLEWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKA TLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNY GGSYAFTYWGQGLTVTA
SEQ ID NO:135	TR2#2scFvVLVH	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAV AWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRHTGVPDRFTGS GSGTDYILTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFG GGKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGKVQL QQSGAELVKTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWV KQRSGQGLEWIGWIFYPGSGSIKYNEKFKDKATL TADKSSSTVYMELSLTSEDSAVYFCARHEEGG YSAWFPYWGQGLTVSA
SEQ ID NO:136	TR2#3scFvVLVH	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNG DTYLDWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVAEDLG VYYCFRGSHIP TFGAGTKLEKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSEV QLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYYL NWKQSHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKFKG KTTLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRG SNWIWYFDVWGTGTTTVTVSS
SEQ ID NO:137	TR2#7scFvVLVH	SIVMTQTPKFLPVSAGDRVTMTCKASQNVGN VAWYQQKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGS GSGTDFFTISVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGA GTKLELKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLK QSGAELVKPGASVKISCKASGYSFTDYYINWVK QRPQGQLEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEGKATLT ADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAY WGQGLTVTWSA
SEQ ID NO:138	TR2#8scFvVLVH	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSG SGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQYSSYPYTFGG GTKLEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQVTLK ESGPILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIR QPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISK DTSRNQVFLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFA YWGQGLTVTSA
SEQ ID NO:139	TR2#10scFvVLVH	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQNIVHSNG NTYLDWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHVPP TFGAGTKLELKGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSE VQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYY MNWVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFK GKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR GGNWNWYFDVWGTGTTTVTVSS
SEQ ID NO:140	TR2#12scFvVLVH	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNV AWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		GSGTDYILTISSVQAEDLALYYCQQHYRTPYTFG GGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQL QQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTEYIIHWV KQKSGQGLEWIGWTFYPGSGNIKYNEKFKDKATL TADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCTRHEGGS NFFPYWGQGTLLTVSA
SEQ ID NO:141	Линкер между mAb и scFv	GGSGGS
SEQ ID NO:142	Удлинённый линкер между mAb и scFv	GGGGSGGGGS
SEQ ID NO:143	Линкер VL и VH	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
SEQ ID NO:144	Линкер от scFv до mAb	GGGS
SEQ ID NO:145	CDH17v1/TR2v1 (VL-VH, IgG1WT) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGSGGSDIEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGT KLTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLV QSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWV RQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVT ISRDNANKSLYLQMNSLRADTAVYYCAKILGA GRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:146	CDH17v1/TR2v1 LC	DIVMSQSPSSLA VSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLA WYQQKPGQSPKVLIIY WASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:147	CDH17v1/TR2v1-(VL-VH, IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIELT QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTAS LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGK LTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQ SGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVR QAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGA GRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:148	CDH17v1/TR2v1-(IgG1 KO) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO:149	CDH17v1/TR2v2-(VL-VH, IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAG RGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:150	CDH17v1/TR2v2-(IgG1 KO) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC
SEQ ID NO:151	CDH17v1/TR2v2-(VL-VH, IgG4 Pro) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLKGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGKLT LGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:152	CDH17v1/TR2v2-(IgG4 Pro) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:153	CDH17v1/TR2v1-(scFv VH- VL, IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGGSEVQL VQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSW VRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRV TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILG AGRGWYFDLWGKGTTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSDIELTQDPAVSVALGQTVRITCQ DSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD SSGNHVVFGGGKLTVLGQ
SEQ ID NO:154	CDH17v1/TR2v1-(scFv VH- VL) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:155	CDH17v1/TR2v1-(scFv VH- VL ss) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSEVQL VQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSW VRQAPGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRV TISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILG AGRGWYFDLWGKGTTVTVSSGGGSGGGGSG GGGSGGGSDIELTQDPAVSVALGQTVRITCQG DSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGI PDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRD SSGNHVVFGCGLTVLGQ
SEQ ID NO:156	CDH17v1/TR2v1-(scFv VH-VL ss) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:157	CDH17v1/TR2v1-(scFv VL-VH ss, IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIELT QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ KPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTAS LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGCGLT LTVLGQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQ SGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVR QAPGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTI SRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGA GRGWYFDLWGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:158	CDH17v1/TR2v1-(scFv VL-VH ss) LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:159	CDH17E9/TR2#1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAVAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGTGSGTD YTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTK LEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQQSG AELVKPGASVKLSCKAFDYTFTSYDINWVKQRP GQGLEWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKATLTAD KSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNYGGSYA FTYWGGQGLTVTA
SEQ ID NO:160	CDH17E9/TR2#2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWY QQKPGQSPKVLIIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGT DYILTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTK LEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQQSG AELVKTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQRS GQGLEWIGWFYPGSGSIKYNEKFKDKATLTADK SSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGGYSAW FPYWGQGLTVTVA
SEQ ID NO:161	CDH17E9/TR2#3 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSDVL MTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGDTY LDWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVAEDLGYYCFRGSHIPPTFG

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		AGTKLEKGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLQ QSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYLNVV KQSHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKFKGKTTL TVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRGSNWI WYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:162	CDH17E9/TR2#7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSSIVM TQTPKFLPVSAGDRVTMTCKASQNVGNNAWAY QQKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGSGSGTD FFTISVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGAGTKLE LKGGGSGGGSGGGSGGGSGQVQLKQSGAE LVKPGASVKISCKASGYSTFDYYINWVKQRPQG GLEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEGKATLTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAYWGQGT LVTWSA
SEQ ID NO:163	CDH17E9/TR2#8 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGT DFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTK LEIKGGGSGGGSGGGSGGGSGQVTLKESGP GILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSG KLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSR NQVFLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFAYWG QGTLVTVSA
SEQ ID NO:164	CDH17E9/TR2#10 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVL MTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTY LDWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEADLGVYYCFQGSHPPTFG AGTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQL QQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMYN WVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFKGK ATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGG NWNWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:165	CDH17E9/TR2#12 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNVAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGSGSGT DYILTISSVQAEDLALYYCQQHYRTPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQS GAELVKPGASVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQK SGQGLEWIGWFPYPGSGNIKYNEKFKDKATLTAD KSSSTVYMELSRSLTSEDSAVYFCTRHEGGSNFFP YWGQGTLLTVTSA
SEQ ID NO:166	CDH17E9/TR2v1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIELT QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ KPGQAPVLYVYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTAS LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVCGGTK LTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSG GGERPQGSRLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISR

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:167	CDH17E9/TR2v2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHTIHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWSWHFGSNYYGLDYWGQGSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:168	CDH17E9/TR2v3 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHTIHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWSWHFGSNYYGLDYWGQGSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:169	CDH17E9/TR2v4 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHTIHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWSWHFGSNYYGLDYWGQGSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:170	CDH17E9/TR2v5 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:171	CDH17E9/TR2v6 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAG RGWYFDLWGKGTTTVTVSS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:172	CDH17E9/TR2v7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTLTDHT IHWMKQRPDQGLDWIGYIYPRDDITQYNENFKA KSTLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARW SWHFGSNYYGLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYVKDNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGT KLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQ APGKGLEWVSGINWTGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:173	CDH17E9 LC	DIVMTQSQTTFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAL AWYQQKPRQSPKLLIYASNRFTGVPDRFTGSG SGTDFTLTISNMREDLADYVCQQYSTYPLTFGS GTKLEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTTLTKADYEKHKVYACEVTHQG LSPPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:174	CDH17A6/TR2#1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPDQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLPGGGSGGSDIVMTQS HKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAVAWYQQK PQSPKLLIYASTRHTGVPDRFTGTGSGTDYTL TISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEIK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSGVQLQQSGAELV KPGASVKLSCKAFDYFTSYDINWVKQRPQGGL EWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKATLTADKSSST AYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNYGGSYAFTYW GQGTLLTVTA
SEQ ID NO:175	CDH17A6/TR2#2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPDQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQS HKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQK PGQSPKVLIIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDYIL TISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTGLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSGAELV KTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQRSGQGL EWIGWFPYPGSGSIKYNEKFKDKATLTADKSSST VYMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGGYSAWFPY WGQGTTLTVSA
SEQ ID NO:176	CDH17A6/TR2#3 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVLMQT TPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSNGDTYLDW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGT DFTLKISRVAEDLGVYYCFRGSHPPTFGAGTK LEKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSGP ELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYLNNWVKQSH GKSLWIGYIYPNNGDTSYNQKFKGKTTLTVDK SSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRGSNWIWYFD VWGTGTTTVSS
SEQ ID NO:177	CDH17A6/TR2#7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSIVMTQT PKFLPVSAAGDRVTMTCKASQNVGNNAWYQQ KPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFD TISSVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGAGTKLELK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLKQSGAELV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		KPGASVKISCKASGYSTFDYYINWVKQRPGQGL EWIGKIGPGSGNTYYNEKFEGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAYWGQGLTV TWSA
SEQ ID NO:178	CDH17A6/TR2#8 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQS HKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTL TISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGTGLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVTLKESGPGLQ PSQTLSTLTCFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKGL EWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSRNQV FLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFAYWGQGLT VTVSA
SEQ ID NO:179	CDH17A6/TR2#10 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVLMTQ TPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLDW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPPFTFGAGT KLELKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQS GPFLVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIMNWVK QSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFKGKATLT VDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGGNWN WYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:180	CDH17A6/TR2#12 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQS HKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNAAVWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGSGSGTDYIL TISSVQAEDLALYYCQQHYRTPYTFGGGTGLEIK GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSGAELV KPGASVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQKSGQGL EWIGWYFPGSGNIKYNEKFKDKATLTADKSSST VYMELSRLTSEDSAVYFCTRHEGGSNFFPYWGQ GTLVTVSA
SEQ ID NO:181	CDH17A6/TR2v1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGNHVVFSGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGK CLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:182	CDH17A6/TR2v2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGNHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGK GLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:183	CDH17A6/TR2v3 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFFDFWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGTHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:184	CDH17A6/TR2v4 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFFDFWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGAHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:185	CDH17A6/TR2v5 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFFDFWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGNHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:186	CDH17A6/TR2v6 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGDHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:187	CDH17A6/TR2v7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDAITKYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCARWG YYFGSTSYFDFWQGTTTLTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQD PAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPG QAPVLVIYGKDNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTIT GAQAEDADYYCNSRDSSGDHVVFGGGKLT LGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGGV ERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGK GLEWVSGINWTGGSTGYADSVKGRVTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGWY FDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:188	CDH17A6	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTGV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
	LC	VWYQQRPGQSPKLLIYSPSNRYTGVPDRFTGSG SGTDFTLTITNIQSEDLADYFCQQYSTYPWTFGG GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:189	CDH17E2/TR2#1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAVAWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGTGSGTDYT LTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTKLEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGAEL VKPGASVKLSCKAFDYTFTSYDINWVKQRPQGQ LEWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKATLTADKSSS TAYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNYGGSYAFTY WGQGTLLVTVAA
SEQ ID NO:190	CDH17E2/TR2#2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDYI LTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTKLEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGAEL VKTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQRSGQG LEWIGWIFPGSGSIKYNEKFKDKATLTADKSSS TVYMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGGYSAWFPY WGQGTLLVTVSA
SEQ ID NO:191	CDH17E2/TR2#3 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVMT QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIHVSNGDITYLD WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVAEDLGVYYCFRGSHPPTFGAG TKLEKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQS GPPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYLNWVKQ SHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKFKGKTTTLTV DKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRGSNWIWY FDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:192	CDH17E2/TR2#7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSIVMTQ TPKFLPVSAGDRVTMTCKASQNVGNVAVWYQ QKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGSGSGTDF FTISSVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGAGTKLEL KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLKQSGAEL VKPGASVKISCKASGYSTFDYYINWVKQRPQGQ LEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEKGATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAYWGQGTLLV TWSA
SEQ ID NO:193	CDH17E2/TR2#8 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF LTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGKLEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVTLKESGPGL QPSQTLSTLCSFSGFSLTSGMGVSWIRQPSGKG

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		LEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSRNQ VFLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFAYWGQGT LVTVSA
SEQ ID NO:194	CDH17E2/TR2#10 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVLMT QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQIVHSNGNTYLD WYLQKPGQSPKLLIYKVSNNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPPTFGA GTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQ QSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIMNW VKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFKGKA TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGGN WNWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:195	CDH17E2/TR2#12 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNVAVAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGSGSGTDYI LTISSVQAEDLALYYCQGHYRTPYTFGGGKLEI KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSGAEL VKPGASVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQKSGQG LEWIGWFFYPGSGNIKYNEKFKDKATLTADKSSS TVYMELSRSLTSEDSAVYFCTRHEGGSNFFPYWG QGTLVTVSA
SEQ ID NO:196	CDH17E2/TR2v1 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGCGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:197	CDH17E2/TR2v2 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTO DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:198	CDH17E2/TR2v3 HC (IgG1 KO)	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTO DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:199	CDH17E2/TR2v4 HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVFSGGKT VLGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:200	CDH17E2/TR2v5 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFSGGKT VLGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:201	CDH17E2/TR2v6 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGTKLT VLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:202	CDH17E2/TR2v7 (IgG1 KO) HC	QVQLQQSDAELVKPGASVKISCKVSGYTFTDHTI HWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKGK ATLTAQSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGGTTTLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKDNRPSPGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGTKLT VLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWTGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:203	CDH17E2 LC	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVNITCKASQNVGTAV AWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGSG SGTDFTLTITNMQSKDLADYFCQQYSSYPWTFG GGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:204	CDH17H2/TR2#1 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGGTTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAVAWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGTGSGTDYT LTISSVQAEDLALYYCQGHYSTPWTFGGGTKLEI

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		KGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGAEL VKPGASVKLSCKAFDYTFTSYDINWVKQRPQG LEWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKATLTADKSSS TAYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNYGGSYAFTY WGQGLTVTA
SEQ ID NO:205	CDH17H2/TR2#2 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGGLWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGQSPKVLIIWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDYI LTISSVQAEDLALYYCQQHSTPYTFGGGTKEI KGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSGAEL VKTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQRSGQG LEWIGWFYPGSGSIKYNEKFKDKATLTADKSSS TVYMELSLTSEDSAVYFCARHEEGGYSАWFPY WGQGLTVTVA
SEQ ID NO:206	CDH17H2/TR2#3 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGGLWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS SVMHEALHNHYTQKSLSPGGGSGGSDVLMТ QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGDТYLD WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVAEDLGVIYCFRGSHIPPTFGAG TKLEKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQS GPЕLVKPGASVKISCKASGYTFTDYIYNWVKQ SHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKFKGKTTLTV DKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRGSNWIIWY FDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:207	CDH17H2/TR2#7 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGGLWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSIVMTQ TPKFLPVSAGDRVTMTCKASQNVGNVAVWYQ QKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGSGSGTDF FTISSVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGAGTKLEL KGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLKQSGAEL VKPGASVKISCKASGYSTFDYYINWVKQRPGQG LEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAYWGQGLTV TWSA
SEQ ID NO:208	CDH17H2/TR2#8 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGGLWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTA VAWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDF LTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGKLEI KGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVTLKESGPGIL QPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKG LEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSRNQ VFLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFAYWGQGT LTVSA
SEQ ID NO:209	CDH17H2/TR2#10 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGGLWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVLMT QTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNVHSNGNTYLD WYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPPTFGA GTKLELKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQ QSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIMNW VKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFKGKA

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGGN WNWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:210	CDH17H2/TR2#12 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQLEWIGYIYPRDVTQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSDIVMTQ SHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNAAVAYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGSGSGTDYI LTISSVQAEDLALYYCQGHYRTPYTFGGGTKEI KGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSGAEL VKPGASVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQKSGQG LEWIGWFGSGNIKYNEKFKDKATLTADKSSS TVYMELSRSLTSEDSAVYFCTRHEGGSNFFPYWG QGTLVTVSA
SEQ ID NO:211	CDH17H2/TR2v1 HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQLEWIGYIYPRDVTQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSDIELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQK GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLT TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFSGCTKL VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWKGTTVTVSS
SEQ ID NO:212	CDH17H2/TR2v2 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQLEWIGYIYPRDVTQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:213	CDH17H2/TR2v3 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:214	CDH17H2/TR2v4 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGTTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSL GTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:215	CDH17H2/TR2v5 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFSGGKT VLGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KLEWVSGINWSSGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDТАVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:216	CDH17H2/TR2v6 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFSGGKT VLGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDТАVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTVTVSS
SEQ ID NO:217	CDH17H2/TR2v7 (IgG1 KO) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSQYTFDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDТАVYLCARW GYFYGSRSYFDYWQGGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDLSRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKDNRPSPGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGTKLT VLGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KLEWVSGINWTGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:218	CDH17H2 LC	DIQMTQSQSSLSASVGDRVGITCKASQNVGTAV AWYQQKPGKAPKLLIYSASNRYTGVPSPRFSGSG SGTDFTLTISSLQPKDFATYFCQQYSSYPWTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:219	CDH17v1/TR2#1 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVITAVAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGTGSGTD YTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPWTFGGGTK LEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQQSG AELVKPGASVKLSCKAFDYTFTSYDINWVKQRP GQGLEWIGWIDPGSGNTKYNEKFKGKATLTAD KSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARKNYGGSYA FTYWGQGTTLVTV
SEQ ID NO:220	CDH17v1/TR2#2 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGTGSGGT DYILTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTK

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		LEIKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSKVQLQQSG AELVKTGTSVKLSCKASGYTFTEYIIHWVKQRS GQGLEWIGWFYPGSGSIKYNEKFKDKATLTADK SSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCARHEEGGYSAW FPYWGQGTLLTVSA
SEQ ID NO:221	CDH17v1/TR2#3 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSDVL MTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQIVHSNGDTY LDWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVAEDLGYYCFRGSHIPPTFG AGTKLEKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLQ QSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYLNVV KQSHGKSLEWIGYIYPNNGDTSYNQKFKGTTL TVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCTRGSNWI WYFDVWGTTTVTVSS
SEQ ID NO:222	CDH17v1/TR2#7 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSIVM TQTPKFLPVSAAGDRVTMTCKASQNVGNVAVWY QQKPGQSPKLLISYASNRYTGVPDRFTGSGSGTD FFTISVQVEDLAVYFCQQHYSSPLTFGAGTKLE LKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLKQSGAE LVKPGASVKISCKASGYSTFDYYINWVKRPGQ GLEWIGKIGPGSGNTYYNEKFEGKATLTADKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYFCASTGPFAYWGQGT LVTWSA
SEQ ID NO:223	CDH17v1/TR2#8 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAWAY QQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGT DFTLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPYTFGGGK LEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQVTLKESGP GILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSG KGLEWLAHIYWDDDKRYNPSTKSLTISKDTSR NQVFLKITSVDTADTATYYCARRRLGPFAYWG QGTLVTVSA
SEQ ID NO:224	CDH17v1/TR2#10 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDVL MTQTPSLPVS LGDQASISCRSSQNIVHSNGNTY LDWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPRDFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGYYCFQGSHPPTFG AGTKLELKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGEVQL QQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYIMN WVKQSHGKSLEWIGYIYPNNGGTRYNQKFKGK ATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARGG NWNWYFDVWGTGTTVTVSS
SEQ ID NO:225	CDH17v1/TR2#12 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSDIVM TQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSNAAWAY QQKPGQSPKLLIYWASTRHNGVPDRFTGSGSGT DYILTISSVQAEDLALYYCQGHYRTPYTFGGGT KLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGKVQLQQS GAELVKPGASVKLSCKASGYTFTFYIIHWVKQK SGQGLEWIGWFYPGSGNIKYNEKFKDKATLTAD

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		KSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCTRHEGGSNFFP YWGQGTTLTVSA
SEQ ID NO:226	CDH17v1/TR2v1 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSDIELT QDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQ KPGQAPVLYYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTAS LTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVCGTK LTVLGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQSG GGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQA PGKCLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRG WYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:227	CDH17v1/TR2v2 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLYYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAG RGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:228	CDH17v1/TR2v3 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGTHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:229	CDH17v1/TR2v4 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKANRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGAHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:230	CDH17v1/TR2v5 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFVGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWSGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
SEQ ID NO:231	CDH17v1/TR2v6 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPGPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKTNRPSGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGT KLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWAGGSTGYADSVKGRVTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAG RGWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:232	CDH17v1/TR2v7 (IgG1 KO) HC	EVQLQQSVAELVKPGASVKMSCKVSGYTLTDH TIHWMKQRPEQGLEWIGYIYPRDGITGYNEKFK GKATLTADTSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFCAR WGYSYRNYAYYYDYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPGPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSEL TQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQ QKPGQAPVLIYGKDNRPSPGIPDRFSGSSSGNTA SLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGDHVVFGGGT KLTVLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVQS GGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQ APGKGLEWVSGINWTGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGR GWYFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:233	CDH17v1 LC	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLHSSN QKNYLAWYQQKPGQSPKVLIIYWASTRESGVPD RFTGSGSGTDFTLTITSVKSEDLAVYYCQQYYSY PWTFGGGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:270	IgG1FcRnmnt	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPGPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

Номер SEQ ID	Короткое описание последовательности	Последовательность
		NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
SEQ ID NO:271	CDH17H2/TRv2 (IgG1FcRnm) HC	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSVCKVSGYTFTDHT IHWMKQRPQGQGLEWIGYIYPRDVITQYNEKFKG KVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYLCARW GYFYGSRSYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLAQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSSSELTQ DPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKP GQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTI TGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGGTKLT VLGGGGSGGGSGGGSGGGGSEVQLVQSGGG VERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPG KGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRGW YFDLWGKGTTTVTVSS
SEQ ID NO:272	CDH17v1HCCDR3	GYSYRNYAYYYDY

Пример 6: Повышенный апоптотический эффект биспецифических молекул, распознающих человеческий TRAILR2 и человеческий CDH17

Вступление

5 Приведенные выше примеры показывают получение биспецифических молекул, распознающих TRAILR2 и CDH17 человека. Чтобы определить влияние этих молекул на индукцию апоптоза, авторы изобретения решили исследовать, могут ли молекулы вызывать снижение жизнеспособности клеток, было ли любое такое уменьшение вызвано апоптозом и был ли какой-либо апоптотический эффект опосредован биспецифическим связывающими TRAILR2/CDH17 молекулами.

Разработка клеточного анализа.

15 Во-первых, необходимо было идентифицировать линию раковых клеток, которая имеет TRAILR2 и CDH17 на поверхности клеток. Клеточная линия Colo-205 происходит от аденокарциномы толстой кишки человека из Кавказа. Это хорошо известный лабораторный инструмент для культивирования клеток.

Авторы изобретения выбрали ее в качестве линии клеток-кандидатов для оценки функции биспецифических молекул, связывающих TRAILR2/CDH17.

Поверхностную экспрессию белка TRAILR2 и CDH17 на клетках Colo-205 анализировали следующим образом. Клетки отделяли с использованием аккутазы (Sigma A6964) и дважды промывали буфером FACS (ФСБ, Gibco 14190; 3% FCS, Gibco 26140; и 0,09% NaN₃, Sigma Aldrich S2002). Клетки подсчитывали с использованием ViCell (Beckman Coulter Life Sciences) и количество клеток доводили до 2-5x10⁶ клеток/мл. Суспензию клеток 100 мкл/лунку высевали в 96-луночные круглодонные планшеты.

После высевания клеток планшет центрифугировали при 1200 об./мин. в течение 5 минут и супернатант отбрасывали. Затем клетки инкубировали в течение 60 мин. при 4°C со 100 мкл/лунку первичного антитела соответствующего разведения. Клетки дважды промывали буфером FACS и добавляли 100 мкл/лунку соответствующего разведения вторичных/конъюгированных антител. Клетки с вторичными антителами инкубировали в течение 45 мин. при 4°C в темноте. После двух промывок буфером FACS клетки ресуспендировали в 100 мкл буфера FACS на лунку и анализировали в FACS Canto (BD Biosciences).

Для обнаружения TRAILR2 использовали конъюгированный анти-человеческий CD262 (DR5) PE (eBioscience, 12-9908-42). Для CDH17, использовали антитело анти-CDH17 (R&D Systems, MAB1032), а затем вторичное антитело кроличьего анти-мышинного IgG PE (Dako, R0439). В качестве контролей использовали контрольный PE изотипа IgG1 мыши (eBioscience, 12-4714-42) и соответственно контрольный изотип IgG1 мыши (AbDserotec, MCA928EL).

На Фигуре 2 показана поверхностная экспрессия белка TRAILR2 и CDH17 в клетках Colo-205, причем оба белка демонстрируют значительную экспрессию.

Влияние биспецифических молекул TRAILR2/CDH17 на клетки Colo-205

Определив клетки Colo-205 в качестве подходящей линии раковых клеток для оценки функции биспецифических молекул, связывающих TRAILR2/CDH17, авторы изобретения разработали следующий анализ.

Клетки Colo-205 высевали в культуральную среду (RPMI1640/Glutamax, Gibco 61870-010; плюс 10% FCS, Gibco 26140). После покоя в течение ночи при 37°C и 5% CO₂, клетки инкубировали в течение 24 ч. с 50 мкл различных

разведений антител или связывающих молекул в желаемых концентрациях. Жизнеспособность клеток затем оценивали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo (Promega G7571) в соответствии с инструкциями, предоставленными производителем. Наконец, люминесценцию регистрировали с помощью многолабильного планшет-ридера VICTOR X4 2030 от Perkin Elmer.

Влияние биспецифических молекул, связывающих TRAILR2 / CDH17, на жизнеспособность клеток показано на Фигуре 3. Клетки Colo-205 инкубировали в течение 24 часов с (i) биспецифической молекулой, (ii) только антителом анти-TRAILR2, (iii) только антителом анти-CDH17 или (iv) эквивалентной свободной комбинации антител TRAILR2 и CDH17.

Как показано на Фигуре 3, антитело анти-CDH17 не оказывало влияния на жизнеспособность клеток Colo-205 при использовании в диапазоне концентраций от 7×10^{-4} до 70 нМ. Антитело TRAILR2 было способно значительно снизить жизнеспособность клеток при использовании между 7 и 70 нМ и добавление анти-CDH17 в свободной комбинации не изменило эффект, наблюдаемый только с одним антителом анти-TRAILR2. Наконец, инкубация клеток Colo-205 с биспецифической молекулой, связывающей TRAIL-R2/CDH17 как описано в настоящей заявке (CDH17v1/TR2v1, содержащей последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 145 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 146), приводящую к более чем в 1000 раз улучшенной эффективности по сравнению как с анти-TRAIL-R2 антителом (содержащим антигенсвязывающий участок TRv1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно) отдельно, так и с анти-TRAIL-R2 антителом в комбинации с анти-CDH17 антителом (содержащим антигенсвязывающий участок CDH17v1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 119, соответственно).

Молекулы TRAILR2/CDH17 вызывают апоптоз в клетках Colo-205

Затем было исследовано, было ли снижение жизнеспособности клеток, как показано на Фигуре 3, вызвано индукцией апоптоза. TRAIL-индуцированный апоптоз опосредуется рекрутментом и активацией каспазы-8, которая, в свою очередь, активирует эффекторную каспазу-3, что приводит к апоптозу. Следовательно, чтобы определить, способны ли антитела и связывающие молекулы, полученные в настоящей заявке специфически активировать

апоптотический путь, авторы изобретения измерили активности как каспазы-8, так и -3 в клеточных линиях-мишенях.

Активность каспазы-3 и -8 измеряли с использованием гомогенного анализа каспазы-3/7 Promega Apo-ONE (кат. № G7790) и анализа Promega Caspase-Glo 8 Assay (кат. № G8201), соответственно. После выдерживания в течение ночи при 37°C и 5% CO₂, клетки инкубировали в разные моменты времени с 50 мкл различных разведений антител или связывающих молекул для достижения желаемых концентраций. Затем активность каспазы-3 и -8 оценивали в соответствии с инструкциями, предоставленными производителем. Затем измеряли люминесценцию каждого образца с помощью многолабильного планшет-ридера VICTOR X4 2030 от Perkin Elmer.

Результаты этого анализа показаны на Фигуре 4. Здесь можно видеть, что оба анти-TRAILR2 антитела (содержащие антигенсвязывающий участок TRv1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно) отдельно и биспецифические молекулы, связывающие TRAILR2/CDH17 (CDH17v1/TR2v1 содержащие последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 145 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 146) были способны эффективно активировать как каспазу 8 (A), так и 3 (B). Никакого эффекта не наблюдали после инкубации анти-CDH17 антитела (содержащего антигенсвязывающий участок CDH17v1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 119, соответственно) при сравнении с необработанными контролями. Эти данные демонстрируют, что снижение жизнеспособности клеток, наблюдаемое на Фигуре 3, не связано с каким-либо неспецифическим механизмом, и что обе молекулы способны эффективно и специфически индуцировать апоптоз в клетках-мишенях. В соответствии с данными по жизнеспособности клеток, авторы изобретения обнаружили, что инкубация клеток Colo-205 с биспецифическими молекулами, связывающими TRAILR2 / CDH17, явно приводила к превосходной активации каспазы-8 и -3 (сдвиг активности более чем на 3 log) по сравнению с только анти-TRAILR2 антителом.

Апоптоз в клетках Colo-205 специфически индуцируется биспецифическими молекулами TRAILR2 / CDH17

Авторы изобретения также хотели подтвердить, что увеличение апоптоза, модулированного биспецифическими связывающими TRAILR2 / CDH17 молекулами в соответствии с изобретением специфически опосредуется CDH17,

присутствующим на поверхности клеток Colo-205. Чтобы продемонстрировать это, авторы изобретения создали дополнительную биспецифическую, четырехвалентную молекулу, распознающую человеческий TRAILR2 и тринитрофенол (TNP), где IgG основное анти-CDH17 антитело было заменено одним распознающим TNP. Область связывания с TNP действует как неспецифический контроль для молекулы, поскольку антиген TNP не может быть легко обнаружен на клеточной поверхности.

Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями (i) только антитела к TNP, (ii) только анти-CDH17 антитела, (iii) только анти-TRAILR2 антитела, (iv) биспецифической молекулы, связывающей TRAILR2 / TNP, (v) биспецифических молекул TRAILR2 / CDH17 и измеряли жизнеспособность клеток. Полученные данные показаны на Фигуре 5.

Как показано на Фигуре 5, биспецифическая TRAILR2 / CDH17 связывающая молекула (CDH17v1/TR2v1 содержащая последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 145 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 146) способна вызывать явный превосходный эффект при уменьшении жизнеспособности клеток по сравнению с антителом анти-TRAILR2 (содержащим антигенсвязывающий участок TRv1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно). Этот эффект не наблюдается с биспецифической молекулой, связывающей TRAILR2 / TNP. Следовательно, замена CDH17 для TNP на TNP устраняет превосходный апоптотический эффект биспецифической молекулы, связывающей TRAILR2 / CDH17, а биспецифическая молекула, связывающая TRAILR2 / TNP, обладает сравнимым действием только с одним анти-TRAILR2 антителом.

Влияние биспецифических молекул TRAILR2/CDH17 на клетки HepG2

Чтобы изучить влияние биспецифических молекул, связывающих TRAILR2/CDH17 на полученные из печени CDH17-негативные и TRAILR2-чувствительные клетки, аналогичный эксперимент, как описано выше, осуществляли с использованием клеток HepG2. Эта клеточная линия была первоначально получена из гепатоцеллюлярной карциномы печени 15-летнего кавказского мужчины.

Клетки HepG2 культивировали при 37°C и 5% CO₂ в DMEM (Lonza, BE12-604F) плюс 10% FCS (Gibco 26140).

Как описано для Colo-205, поверхностную экспрессию белка и жизнеспособность клеток анализировали, как описано в Примере 3. На Фигуре 6А, показана поверхностная экспрессия белка TRAILR2 и CDH17 в клетках HepG2, причем только TRAILR2 демонстрирует значительную экспрессию.

5 Клетки HepG2 инкубировали с (i) анти-TRAILR2 (анти-TR2v1, содержащим антигенсвязывающий участок TRv1 только с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно), (ii) TRAILR2/CDH17 биспецифическая связывающая молекула (CDH17v1/TR2v1 содержащая последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 145 и последовательность легкой
10 цепи SEQ ID NO:146)). Кроме того, в качестве контроля максимальной проапоптотической передачи сигналов анти-TRAILR2 антитела, как описано в литературных источниках для различных агонистических человеческих антител TRAILR1 и TRAILR2 (Ichikawa et al., 2001. Nat Med. Aug;7(8):954-60; Li et al., 2008 BMC Cancer. Nov 7;8:325; Natoni et al., 2007, British journal of haematology
15 2007 Nov;139(4):568-77; Pukac et al., 2005 Br J Cancer. 2005 Apr 25;92(8):1430-41; Yada et al., 2008 Ann Oncol. 2008 Jun;19(6):1060-70 ; Zhang et al., 2007a Cancer Lett. 2007 Jun 18;251(1):146-57), клетки HepG2 также инкубировали с (iii) анти-TRAILR2 (содержащим антигенсвязывающий участок TRv1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно)
20 в присутствии кросс-линкера, козьего анти-человеческого IgG (анти-TR2v1 (сшивание Fc)). Как показано на Фигуре 6В, как антитело анти-TRAILR2 отдельно, так и TRAILR2/CDH17 биспецифическая молекула не влияют на жизнеспособность. Только искусственное сшивание Fc антитела TRAILR2 способно значительно снизить жизнеспособность клеток.

25 *Влияние биспецифических молекул TRAILR2/CDH17 на дополнительные клетки KPP.*

Чтобы изучить, можно ли применить наблюдаемый эффект в Colo-205 к другим клеточным линиям KPP, был проведен эксперимент, аналогичный описанному выше, с использованием клеток CL-34 (KRAS дикого типа) и SK-
30 CO-1 (KRAS p.G12V), двух дополнительных клеточных линий KPP.

Клетки CL-34 и SK-CO-1 культивировали при 37°C и 5% CO₂ в DMEM/F-12 (ATCC 30-2006) плюс 20% FCS (Gibco 26140) и EMEM (Lonza BE12-662F) плюс 10% FCS (Gibco 26140) соответственно.

Как описано в Примере 6, анализировали поверхностную экспрессию белка и жизнеспособность клеток. На Фигуре 11A и 11B, показана поверхностная экспрессия белка TRAILR2 и CDH17 в клетках CL-34 (A) и SK-CO-1 (B), причем оба белка демонстрируют значительную экспрессию.

5 Клетки CL-34 и SK-CO-1 инкубировали с (i) биспецифической молекулой, связывающей TRAILR2/CDH17 (CDH17v1/TR2v1 содержащей тяжелую цепь SEQ ID NO: 145 и тяжелую цепь SEQ ID NO: 146)), (ii) только анти-TRAILR2 антителом (содержащим антигенсвязывающий участок TRv1 с
10 последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно), или (iii) только анти-CDH17 антителом (содержащим антигенсвязывающий участок CDH17v1 с последовательностью VH и VL SEQ ID NO: 118 и SEQ ID NO: 119, соответственно). Как показано на Фигуре 11, анти-CDH17 антитело не влияет на жизнеспособность, в то время как антитело TRAILR2 способно
15 значительно снизить жизнеспособность клеток при использовании между 7 и 70 нМ. Как описано для клеток Colo-205, инкубация как клеток CL-34, так и SK-CO-1 с биспецифическими молекулами, связывающими TRAILR2/CDH17, приводила к явному сдвигу активности более чем на 3 log по жизнеспособности клеток по сравнению с только анти-TRAILR2 антителом.

В соответствии с аналогичным ответом, наблюдаемым в клетках CL-34 и
20 SK-CO-1, не было обнаружено значительного различия в чувствительности между клеточными линиями KRASmut и KRASwt в расширенной панели из 19 клеточных линий KPP (Wilcoxon-Rank-Sum-Test, данные не показаны).

Обсуждение

25 Авторы изобретения продемонстрировали выше, что биспецифическая молекула, связывающая TRAILR2/CDH17, индуцирует апоптоз в клеточных линиях KPP. Этот апоптотический эффект достигается с использованием концентрации, которая более чем на 3 порядка меньше, чем у только антитела к TRAILR2 и находится на терапевтически приемлемых уровнях дозировки. Также было продемонстрировано, что этот эффект специфически запускается частью
30 CDH17 биспецифической молекулы, и что при концентрации максимального эффекта не было обнаружено заметного влияния на жизнеспособность клеток полученных из печени CDH17-негативных и чувствительных к TRAILR2 клеток HepG2.

Пример 7: Использование различных каркасов IgG в биспецифической молекуле TRAILR2/CDH17

Авторы изобретения также исследовали, влияет ли изменение каркаса IgG, используемого в элементе основного антитела биспецифических молекул TRAILR2 / CDH17 на изменение индукции апоптоза.

Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. различными концентрациями только анти-TRAILR2 антитела и биспецифическими молекулами, связывающими TRAILR2/CDH17, содержащими константную область IgG1(A и C) или IgG4Pro(B). После инкубации антител измеряли жизнеспособность клеток (Фигура 7).

Как показано на Фигуре 7, замена ранее использовавшегося каркаса IgG1 на второй вариант (IgG1 KO; SEQ ID NO: 121) с 2 дополнительными мутациями (L234A и L235A) или на третий вариант (FcRnmut) с 1 дополнительной мутацией (H310A), SEQ ID NO: 270) не изменяет влияние на снижение жизнеспособности клеток Colo-205.

Подобно варианту дикого типа, вновь созданные биспецифические связывающие молекулы (TRv1/CDH17v1 IgG1 (KO), содержащие тяжелую цепь SEQ ID NO:147 и легкую цепь SEQ ID NO:148) были способны значительно снизить жизнеспособность клеток при использовании в таких низких концентрациях, как 10^{-2} нМ, в то время как родительское антитело TRAILR2 (содержащее антигенсвязывающий участок TRv1 с последовательностями VH и VL SEQ ID NO: 96 и SEQ ID NO: 97, соответственно) не продемонстрировало эффекта. Это также верно для второй биспецифичной связывающей молекулы, где связывающий домен TRAILR2 был заменен слегка модифицированной последовательностью (TRAILR2v2, содержащей тяжелую цепь SEQ ID NO:149 и легкую цепь SEQ ID NO:150 по сравнению с анти-TR2v2 с последовательностями VH и VL SEQ ID NO: 98 и SEQ ID NO: 99, соответственно)). Кроме того, были получены различные биспецифические молекулы, в которых каркас IgG, используемый в элементе основного антитела биспецифического каркаса, был полностью замещен изоформой IgG4 Pro (содержащей последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 151 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 152) или IgG1 FcRnmut (CDH17H2/TR2v2), содержащей последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 271 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 218). Как показано на Фигуре

7, это изменение в молекуле не повлияло на ее способность снижать жизнеспособность клеток Colo-205.

Пример 8: Влияние вариантов scFv на снижение жизнеспособности клеток.

Затем было исследовано, влияет ли изменение второго компонента антитела scFv на индукцию апоптоза молекулой в соответствии с изобретением.

В молекулах, использованных в Примере 6, scFv ориентирован так, что VL образует N-конец связывающего фрагмента, и, таким образом, через линкер соединяется с С-концом тяжелой цепи основного антитела, тогда как VH scFv образует С-конец всей молекулы тяжелой цепи.

Следовательно, было получено несколько различных биспецифических молекул, связывающих TRAILR2/CDH17, содержащих участки связывания, определенные идентичными последовательностями вариабельных доменов, но с различной ориентацией и/или другими модификациями указанных доменов (версии scFv с 1 по 4).

1. Биспецифическая TRAILR2/CDH17 scFv1 молекула имеет ориентацию VH-VL, т.е. VH scFv слит через линкер с С-концом антитела, а VL scFv образует С-конец тяжелой цепи целой молекулы (CDH17v1/TRv1 с scFv последовательностью SEQ ID NO:131).

2. Биспецифическая TRAILR2/CDH17 scFv2 молекула также имеет ориентацию VH-VL, т.е. VH scFv слит через линкер с С-концом антитела, а VL scFv образует С-конец тяжелой цепи целой молекулы, и имеет дополнительную дисульфидную связь для стабилизации связывающего домена scFv (CDH17v1/TRv1 с scFv последовательностью SEQ ID NO:132).

3. Биспецифическая TRAILR2/CDH17 scFv3 молекула, которую используют на Фигуре 7 и таким образом она имеет ориентацию VL-VH, т.е. VL scFv слит через линкер с С-концом антитела, а VH scFv образует С-конец тяжелой цепи целой молекулы (CDH17v1/TRv1 с scFv последовательностью SEQ ID NO:124).

4. Биспецифическая TRAILR2/CDH17 scFv4 молекула также имеет ориентацию VL-VH, т.е. VL scFv слит через линкер с С-концом антитела, а VH scFv образует С-конец тяжелой цепи целой молекулы, и имеет дополнительную дисульфидную связь для стабилизации связывающего домена scFv (CDH17v1/TRv1 с scFv последовательностью SEQ ID NO:133).

Функцию этих вариантов биспецифических молекул, связывающих TRAILR2/CDH17, затем исследовали в анализе апоптоза клеток Colo-205, описанном в Примере 6. После инкубации с молекулами связывания измеряли жизнеспособность клеток.

5 Данные, представленные на Фигуре 8, показывают, что биспецифическая молекула, связывающая TRAILR2 / CDH17, может индуцировать апоптоз клеток Colo-205 независимо от ориентации доменов VH и VL в пределах домена антитела scFv, однако VL-VH обладает более сильным апоптотическим эффектом, чем ориентация VH-VL. Молекулы, несущие дополнительную дисульфидную связь, не имеют значительного эффекта по сравнению с
10 соответствующими родительскими молекулами без этих дополнительных связей.

Следовательно, изменения в структуре формата биспецифических антител, описанные в Примере 1, могут быть допущены, хотя VL-VH обладает удивительно большим апоптотическим эффектом.

15 **Пример 9: Эффект биспецифических молекул TRAILR2 и CDH17 би-scFv с использованием альтернативных связывающих последовательностей в снижении жизнеспособности клеток Colo-205.**

Были получены вариации биспецифических молекул TRAILR2 / CDH17 с различными связывающими доменами. Подробные данные используемых
20 специфических связывающих молекул показаны в Таблицах в Примере 5. Затем был исследован эффект варьирования связывающих доменов, используемых в анализе апоптоза клеток Colo-205, как описано в Примере 6.

Клетки Colo-205 обрабатывали в течение 24 ч. разными концентрациями различных биспецифических молекул, содержащих различные вновь
25 идентифицированные связывающие последовательности CDH17 (A) и TRAILR2 (B и C). После инкубации антител измеряли жизнеспособность клеток.

Данные, представленные на Фигуре 9 (A-C), показывают, что биспецифические связывающие молекулы с различными связывающими последовательностями TRAILR2 и CDH17 (CDH17A6/TR2v2, содержащие HC
30 SEQ ID NO: 182 и LC SEQ ID NO: 188; CDH17E2/TR2v2, содержащие HC SEQ ID NO: 197 и LC SEQ ID NO: 203; CDH17E9/TR2v2, содержащие HC SEQ ID NO: 167 и LC SEQ ID NO: 173; CDH17v1/TR2#1, содержащие HC SEQ ID NO: 219 и LC SEQ ID NO: 233, CDH17v1/TR2#2, содержащие HC SEQ ID NO: 220 и LC SEQ ID NO: 233; CDH17v1/TR2#3, содержащие HC SEQ ID NO: 221 и LC

SEQ ID NO: 233; CDH17v1/TR2#8, содержащие HC SEQ ID NO: 223 и LC SEQ ID NO: 233; CDH17v1/TR2#10, содержащие HC SEQ ID NO: 224 и LC SEQ ID NO: 233; CDH17H2/TR2v2, содержащие HC SEQ ID NO: 212 и LC SEQ ID NO: 218, CDH17H2/TR2v3, содержащие HC SEQ ID NO: 213 и LC SEQ ID NO: 218; 5 CDH17H2/TR2v4, содержащие HC SEQ ID NO: 214 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v5, содержащие HC SEQ ID NO: 215 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v6, содержащие HC SEQ ID NO: 216 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v7, содержащие HC SEQ ID NO: 217 и LC SEQ ID NO: 218) способны значительно снижать жизнеспособность клеток при использовании в 10 таких низких концентрациях, как 10^{-2} нМ, в то время как родительское антитело TRAILR2 (TR2v2 содержащее VH SEQ ID NO: 98 и VL SEQ ID NO: 99) не проявляло эффекта при той же концентрации. На Фигуре 9D, некоторые из этих молекул CDH17H2/TR2v2, содержащие HC SEQ ID NO: 212 и LC SEQ ID NO: 218, CDH17H2/TR2v3, содержащие HC SEQ ID NO: 213 и LC SEQ ID NO: 218; 15 CDH17H2/TR2v4, содержащие HC SEQ ID NO: 214 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v5, содержащие HC SEQ ID NO: 215 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v6, содержащие HC SEQ ID NO: 216 и LC SEQ ID NO: 218; CDH17H2/TR2v7, содержащие HC SEQ ID NO: 217 и LC SEQ ID NO: 218) тестировали в вышеупомянутых полученных из печени CDH17-негативных и 20 TRAILR2-чувствительных клетках HepG2. Как показано на Фигуре, концентрации до 1 нМ не оказывают заметного влияния на жизнеспособность клеток HepG2 ни для одной из протестированных молекул. На Фигурах 9C-D также показано, что родительское антитело к CDH17 (CDH17H2, содержащее VH SEQ ID NO: 116 и VL SEQ ID NO: 117) не показало никакого эффекта, 25 снижающего жизнеспособность клеток ни Colo-205, ни в пределах диапазона тестируемой концентрации.

Пример 10: Биспецифические молекулы, распознающие TRAILR2 и CD44v6, не оказывают дополнительного влияния на снижение жизнеспособности клеток Colo-205.

30 Также было исследовано, может ли альтернативная якорная мишень быть использована вместо CDH17. Следовательно, была получена биспецифическая молекула, распознающая TRAILR2 и CD44v6.

Как и в Примере 6, изобретатели сначала измерили поверхностную экспрессию белка TRAILR2 и CD44v6 с помощью FACS. Для обнаружения

CD44v6 использовали антитело BIWA1, за которым следовало вторичное антитело козы против мышиного IgG PE (Dako, R0480). В качестве контроля использовали мышиный контроль изотипа IgG1 (AbDserotec, MCA928EL).

5 На Фигуре 10А показана поверхностная экспрессия белка TRAILR2 и CD44v6 в клетках Colo-205, причем оба белка демонстрируют значительную экспрессию.

10 Жизнеспособность клеток затем измеряли с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CellTiter-Glo. Клетки Colo-205 инкубировали либо с биспецифической связывающей молекулой TRAILR2 / CD44v6, либо только с антителом против TRAILR2, либо только с антителом против CD44v6. Данные представлены на Фигуре 10В.

15 Инкубация анти-CD44v6 антитела в диапазоне концентраций от 10^{-2} нг/мл до 10 мг/мл нМ не влияет на жизнеспособность клеток Colo-205. Инкубация с анти-TRAILR2 антителом (TR2v1, содержащим VH SEQ ID NO: 96 и VL SEQ ID NO: 97) была способна значительно снизить жизнеспособность клеток при использовании от 0,1 мкг/мл и 10 мкг/мл, и инкубация клеток Colo-205 с эквивалентным количеством биспецифической, четырехвалентной молекулы, распознающей человеческий TRAILR2 и человеческий CD44v6 не отличалась от эффекта, наблюдаемого только с одним анти-TRAILR2 антителом.

20 Таким образом, CD44v6 не может быть использован в качестве якорной мишени для модуляции апоптоза, вызванного TRAILR2, в клетках Colo-205.

Пример 11: Эффективность *in vivo* биспецифических молекул в ксенотрансплантатных моделях КРР.

25 Также была исследована эффективность *in vivo* связывающих молекул, распознающих TRAILR2 и CDH17. Для этой цели, Colo205 (KRAS дикого типа) и Gp2d (KRAS p.G12D), линии раковых клеток человеческого КРР, экспрессирующие как TRAILR2, так и CDH17, были имплантированы иммунодефицитным мышам, и был измерен эффект от введения молекулы в соответствии с изобретением на объем опухоли.

30 Самкам мышей BomTac:NMRI-Foxn1nu-homozygous подсаживают $5,0 \times 10^6$ клеток Colo205 (0,1 мл ФСБ + 5% FCS) или $5,0 \times 10^6$ клеток Gp2d (0,1 мл с клетками: соотношение матригель 1 : 1 (объемн./объемн.)) и рост опухоли контролировали до достижения 180-200 мм³. Мышей рандомизировали в две группы и вводили одну инъекцию контрольного носителя или связывающей

молекулы в соответствии с изобретением - 5 мг/кг для Colo205 и 1.67 мг/кг для Gp2d [CDH17H2/TR2v2-(Ig G1 KO), содержащей последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 212 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 218]; 5 мг/кг для Colo205 и Gp2d [CDH17H2/TR2v2-(Ig G1 FcRnmut), содержащей последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 271 и последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 218].

Данные, представленные на Фигуре 12, демонстрируют, что связывающие молекулы в соответствии с изобретением способны вызывать значительное и продолжительное уменьшение объема опухоли по сравнению с контрольной группой.

Пример 12: Обнаружение поверхностной экспрессии CDH17 с использованием вновь созданных антител против CDH17.

На Фигуре 13 показано, как вновь созданное анти-CDH17H2 антитело (содержащее VH SEQ ID NO: 116 и VL SEQ ID NO: 117 и последовательность IgG1 SEQ ID NO: 121) способно обнаруживать поверхностную экспрессию белка CDH17. Анализ FACS осуществляли как описано в Примере 6. Вновь созданное анти-CDH17H2 антитело использовали в качестве первичного антитела для обнаружения, а затем вторичное кроличье анти-мышинное антитело IgG PE (Dako, R0439). В качестве контроля использовали человеческий IgG1 контрольный изотип APC (Biolegend, 409306).

Пример 13: Фармацевтическая композиция для внутривенного введения

Любая из указанных выше связывающих молекул в соответствии с изобретением может быть выбрана для изготовления фармацевтического состава для в.в. введения. Примером пригодного фармацевтического состава для антитела в соответствии с изобретением является следующий:

10 мл флакон содержит 10 мг/мл связывающей молекулы, предлагаемой в изобретении, в буфере, состоящем из 10 mM цитрата, pH 5,5, 207 mM сахарозы, 25 mM лизина HCl и 0,02% полисорбата 20, и воды для инъекций (WFI).

Пример 14: Аффинная хроматография ProtA и определение содержания мономеров с помощью аналитической эксклюзионной хроматографии (aSEC):

Образцы различных связывающих молекул, описанных в настоящей заявке, отбирали из собранной жидкости для культивирования клеток с помощью

аффинной хроматографии с рекомбинантным белком-А с использованием смолы MabSelect SuRe (GE Healthcare). Образцы элюировали в изократическом режиме, используя 30 мМ ацетат натрия, pH 3,5 и элюированные образцы нейтрализовали до pH 5,0 с применением 1% раствора 3М ацетата натрия, pH 9,0.

5 аSEC осуществляли на колонке Waters BEH200 в системе Waters UHPLC. Буфер для подвижной фазы содержал 50 мМ фосфата натрия, pH 6.8, 200 мМ аргинина, 0,05% азиды натрия. Для каждого цикла вводили 5-10 мкг образца с текущей скоростью потока 0,5 мл/мин.

10 Был определен процент содержания мономеров, и результаты для различных связывающих молекул показаны в Таблице 4.

Связывающая молекула	% мономеров после protA
CDH17H2/TRv2 (SEQ ID NOs 212/218)	98%
CDH17H2/TRv3 (SEQ ID NOs 213/218)	99%
CDH17H2/TRv4 (SEQ ID NOs 214/218)	96%
CDH17H2/TRv5 (SEQ ID NOs 215/218)	96%
CDH17H2/TRv6 (SEQ ID NOs 216/218)	97.7%
CDH17H2/TRv7 (SEQ ID NOs 217/218)	98.3%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающая молекула, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17).

2. Связывающая молекула по п. 1, причем молекула является биспецифической и четырехвалентной.

3. Связывающая молекула по пп. 1 или 2, причем по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с кадгерином-17 (CDH17), представляет собой молекулу иммуноглобулина (Ig) и по меньшей мере один антигенсвязывающий участок, который специфически связывается со связанным с ФНО, вызывающим апоптоз рецептором 2 лиганда (TRAILR2) содержит один или несколько scFv(s).

4. Связывающая молекула по п. 3, причем один или несколько scFv(s) имеют ориентацию VL-VH от N- до C-конца.

5. Связывающая молекула по любому из пп. 3 или 4, причем один или несколько scFv(s) слиты с C-концом тяжелой цепи молекулы Ig.

6. Связывающая молекула по любому из пп. 3 - 5, причем молекула Ig представляет собой IgG.

7. Связывающая молекула по любому из пп. 3 - 6, причем один или несколько scFv(s) слиты с молекулой Ig посредством пептидного линкера, предпочтительно пептидного линкера, имеющего длину приблизительно от 4 до 20 аминокислот.

8. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 7, причем антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с TRAILR2, выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков: i) - xiii)

i) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:1 (CDR1), SEQ ID NO.:2 (CDR2) и SEQ ID NO.:3 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:4 (CDR1), SEQ ID NO.:5 (CDR2) и SEQ ID NO.:6 (CDR3);

ii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:7 (CDR1), SEQ ID NO.:8 (CDR2) и SEQ ID NO.:9 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:10 (CDR1), SEQ ID NO.:11 (CDR2) и SEQ ID NO.:12 (CDR3);

iii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:13 (CDR1), SEQ ID NO.:14 (CDR2) и SEQ ID NO.:15 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:16 (CDR1), SEQ ID NO.:17 (CDR2) и SEQ ID NO.:18 (CDR3);

iv) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:19 (CDR1), SEQ ID NO.:20 (CDR2) и SEQ ID NO.:21 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:22 (CDR1), SEQ ID NO.:23 (CDR2) и SEQ ID NO.:24 (CDR3);

v) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:25 (CDR1), SEQ ID NO.:26 (CDR2) и SEQ ID NO.:27 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:28 (CDR1), SEQ ID NO.:29 (CDR2) и SEQ ID NO.:30 (CDR3);

vi) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:31 (CDR1), SEQ ID NO.:32 (CDR2) и SEQ ID NO.:33 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:34 (CDR1), SEQ ID NO.:35 (CDR2) и SEQ ID NO.:36 (CDR3);

vii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:37 (CDR1), SEQ ID NO.:38 (CDR2) и SEQ ID NO.:39 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:40 (CDR1), SEQ ID NO.:41 (CDR2) и SEQ ID NO.:42 (CDR3);

viii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:44 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:50 (CDR2) и SEQ ID NO.:54 (CDR3);

ix) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:51 (CDR2) и SEQ ID NO.:55 (CDR3);

x) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:52 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3);

xi) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:45 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:50 (CDR2) и SEQ ID NO.:56 (CDR3);

xii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:46 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:51 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3); и

xiii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие SEQ ID NO.:43 (CDR1), SEQ ID NO.:47 (CDR2) и SEQ ID NO.:48 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:49 (CDR1), SEQ ID NO.:53 (CDR2) и SEQ ID NO.:57 (CDR3).

9. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 8, причем антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с TRAILR2 выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков i) - xiv):

и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:99;

х) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:100 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:101;

xi) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:102 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:103;

xii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:104 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:105;

xiii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:106 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:107; и

xiv) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:108 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:109.

10. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 9, где антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с CDH17 выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков i) - iv):

i) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:58 (CDR1), SEQ ID NO.:59 (CDR2) и SEQ ID NO.:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:61 (CDR1), SEQ ID NO.:62 (CDR2) и SEQ ID NO.:63 (CDR3);

ii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:64 (CDR1), SEQ ID NO.:65 (CDR2) и SEQ ID NO.:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие

аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:67 (CDR1), SEQ ID NO.68 (CDR2) и SEQ ID NO.:69 (CDR3);

5 iii) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:70 (CDR1), SEQ ID NO.:71 (CDR2) и SEQ ID NO.:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:73 (CDR1), SEQ ID NO.74 (CDR2) и SEQ ID NO.:75 (CDR3); и

10 iv) антигенсвязывающий участок, включающий CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:76 (CDR1), SEQ ID NO.:77 (CDR2) и SEQ ID NO.:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO.:79 (CDR1), SEQ ID NO.80 (CDR2) и SEQ ID NO.:81 (CDR3).

15 11. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 10, где антигенсвязывающий участок, который специфически связывается с CDH17 выбирают из группы, состоящей из антигенсвязывающих участков i) - v):

20 i) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:111;

 ii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:113;

25 iii) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:115;

30 iv) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:117; и

 v) антигенсвязывающий участок, включающий переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID

NO.:118 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO.:119.

12. Связывающая молекула, содержащая (i) тяжелую цепь, содержащую
5 аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 159, или тяжелую цепь,
содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 160, или
тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.
161, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ
ID NO. 162, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную
10 последовательность SEQ ID NO. 163, или тяжелую цепь, содержащую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 164, или тяжелую цепь,
содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 165, или
тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.
166, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ
15 ID NO. 167, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO. 168, или тяжелую цепь, содержащую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 169, или тяжелую цепь,
содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 170, или
тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.
20 171, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ
ID NO. 172 и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную
последовательность SEQ ID NO. 173.

13. Связывающая молекула, содержащая (i) тяжелую цепь, содержащую
25 аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 174, или тяжелую цепь,
содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 175, или
тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.
176, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ
ID NO. 177, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную
30 последовательность SEQ ID NO. 178, или тяжелую цепь, содержащую
аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 179, или тяжелую цепь,
содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 180, или
тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO.
181, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

5 тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 186, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 187 и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 188.

14. Связывающая молекула, содержащая (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 189, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 190, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 191, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 192, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 193, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 194, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 195, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 196, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 197, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 198, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 199, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 200, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 201, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 202 и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 203.

30 15. Связывающая молекула, содержащая (i) тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 204, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 205, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 206, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ

аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 227, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 228, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 229, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 230, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 231, или тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 232; и (ii) легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO. 233.

17. Молекула антитела, специфически связывающаяся с CDH17, содержащая (i) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:58 (CDR1), SEQ ID NO:59 (CDR2) и SEQ ID NO:60 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:61 (CDR1), SEQ ID NO:62 (CDR2) и SEQ ID NO:63 (CDR3), (ii) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:64 (CDR1), SEQ ID NO:65 (CDR2) и SEQ ID NO:66 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:67 (CDR1), SEQ ID NO:68 (CDR2) и SEQ ID NO:69 (CDR3), (iii) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:70 (CDR1), SEQ ID NO:71 (CDR2) и SEQ ID NO:72 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:73 (CDR1), SEQ ID NO:74 (CDR2) и SEQ ID NO:75 (CDR3), или (iv) CDR тяжелой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:76 (CDR1), SEQ ID NO:77 (CDR2) и SEQ ID NO:78 (CDR3) и CDR легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO:79 (CDR1), SEQ ID NO:80 (CDR2) и SEQ ID NO:81 (CDR3).

18. Молекула антитела по п. 17, содержащая (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:110 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:111, (ii) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:112 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:113, (iii) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:114 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, (iv) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:116 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:117, или (v) переменный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:118 и переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:119.

19. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей переменный домен тяжелой цепи и/или переменный домен легкой цепи связывающей молекулы по любому из пп. 8 - 11 или молекулы антитела по любому из пп. 17 или 18.

20. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь и/или легкую цепь связывающей молекулы по любому из пп. 12 - 16.

21. Вектор экспрессии, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 19 или 20.

22. Клетка-хозяин, трансфицированная вектором экспрессии по п. 21.

23. Способ изготовления связывающей молекулы по любому из пп. 8 - 16 или молекулы антитела по пп. 17 или 18, включающий в себя

(а) культивирование клетки-хозяина по п. 22 в условиях, позволяющих экспрессию молекулы; и

(б) выделение молекулы; и необязательно

(в) дальнейшую очистку и/или модификацию, и/или составление молекулы.

24. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 16 для применения в медицине.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающую молекулу по любому из пп. 1 - 16 и фармацевтически приемлемый носитель.

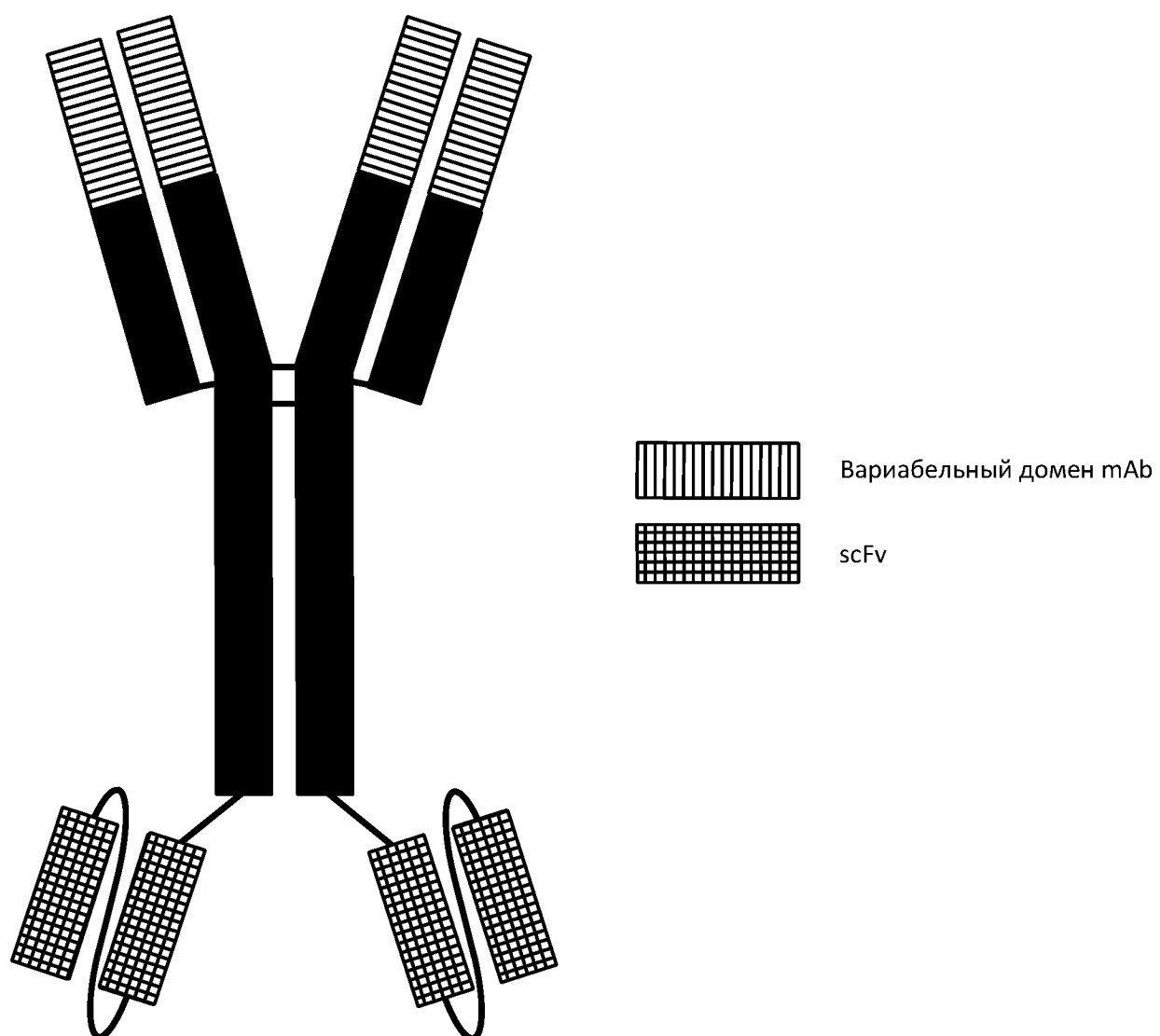
5 26. Способ лечения рака, включающий в себя введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества связывающей молекулы по любому из пп. 1 - 16.

10 27. Применение связывающей молекулы по любому из пп. 1 - 16 для получения фармацевтической композиции для лечения рака.

28. Связывающая молекула по любому из пп. 1 - 16 для применения в способе лечения рака.

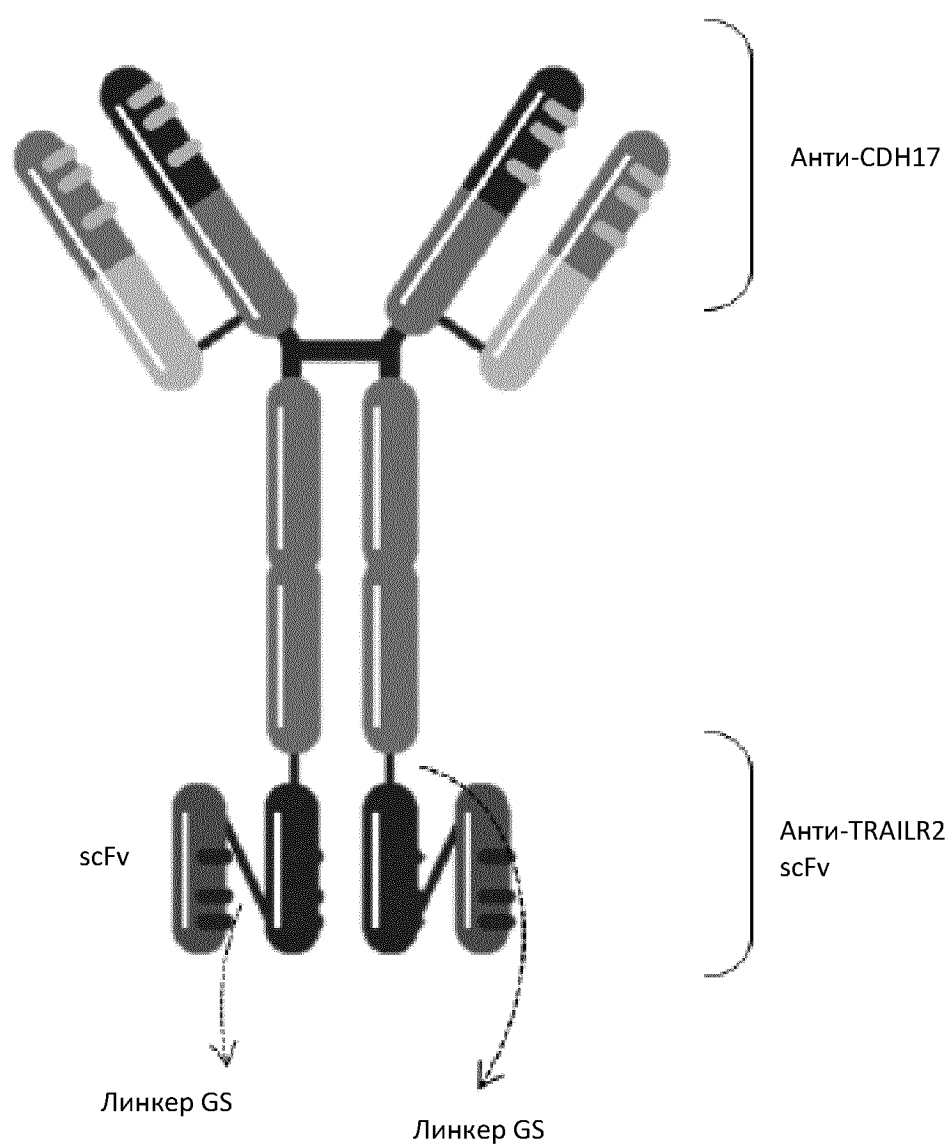
15 29. Способ по п. 26, применение по п. 27 или связывающая молекула для применения по п. 28, где рак представляет собой колоректальный рак (КРР), рак желудка (РЖ), рак поджелудочной железы (РПЖ), рак пищевода или нейроэндокринную опухоль.

Фиг. 1а

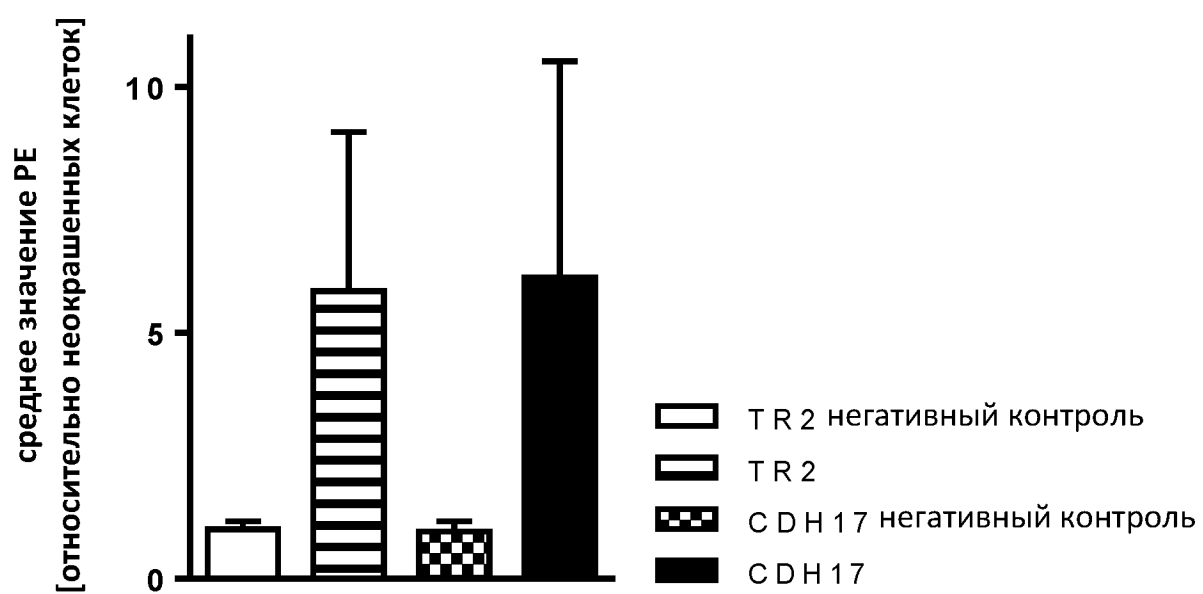


2/19

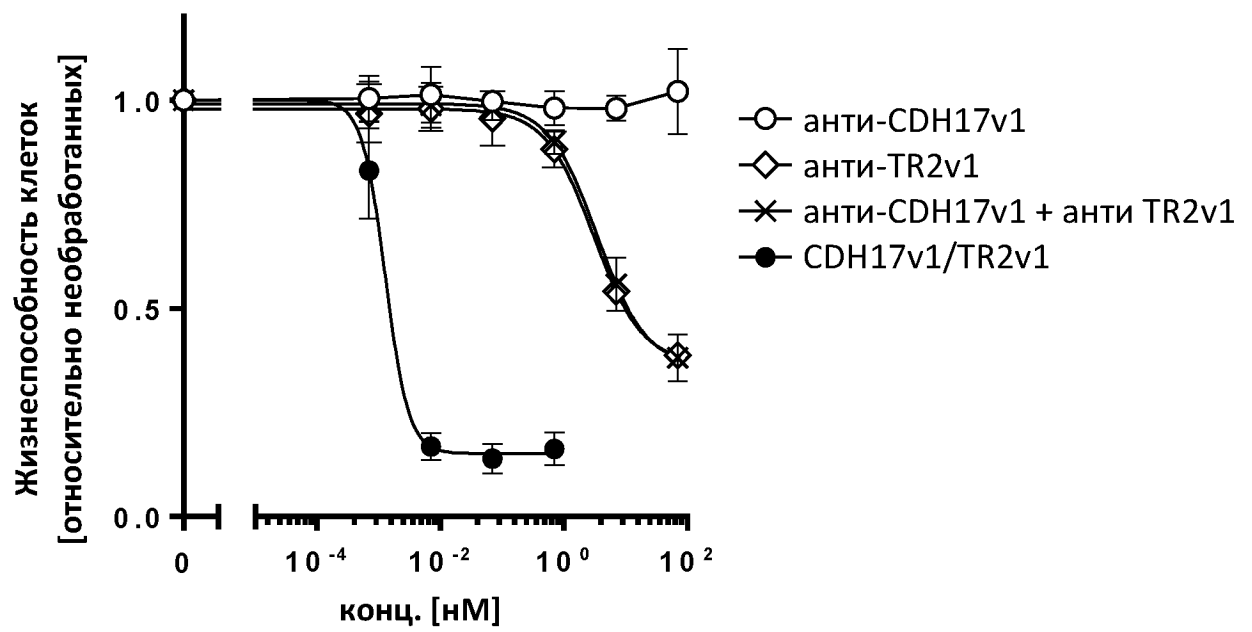
Фиг. 1b



Фиг. 2



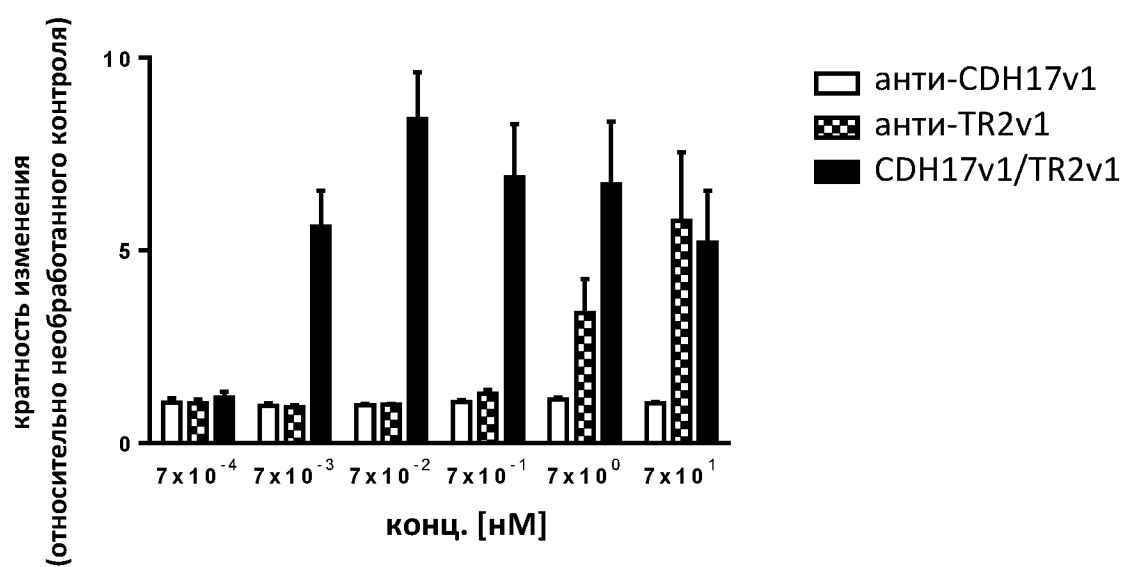
Фиг. 3



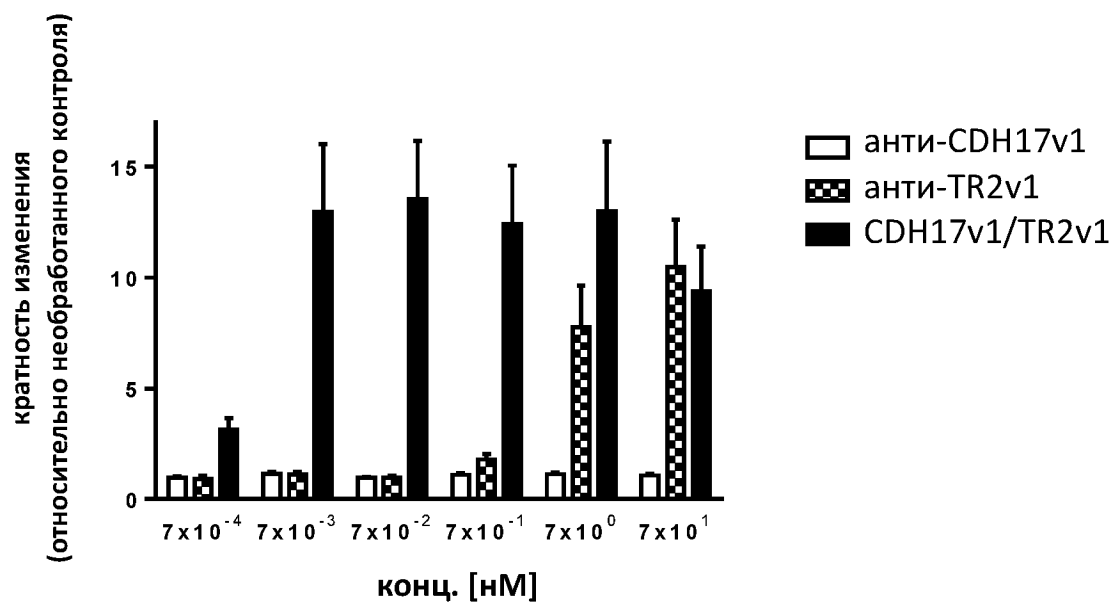
5/19

Фиг. 4

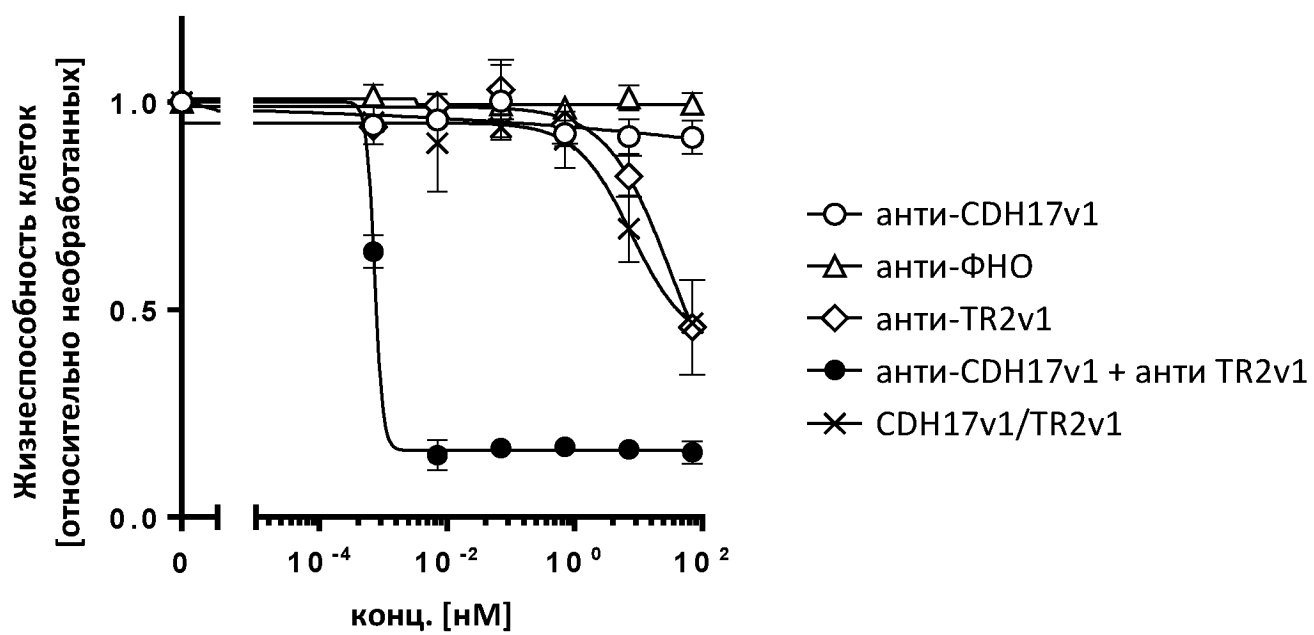
A



B

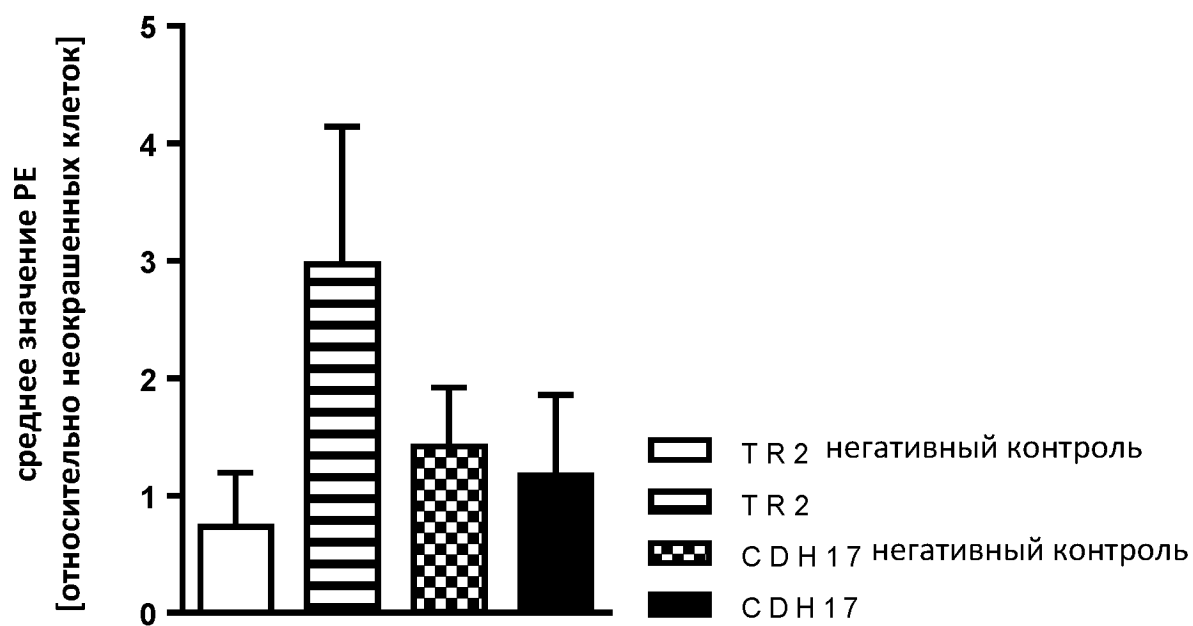


Фиг. 5

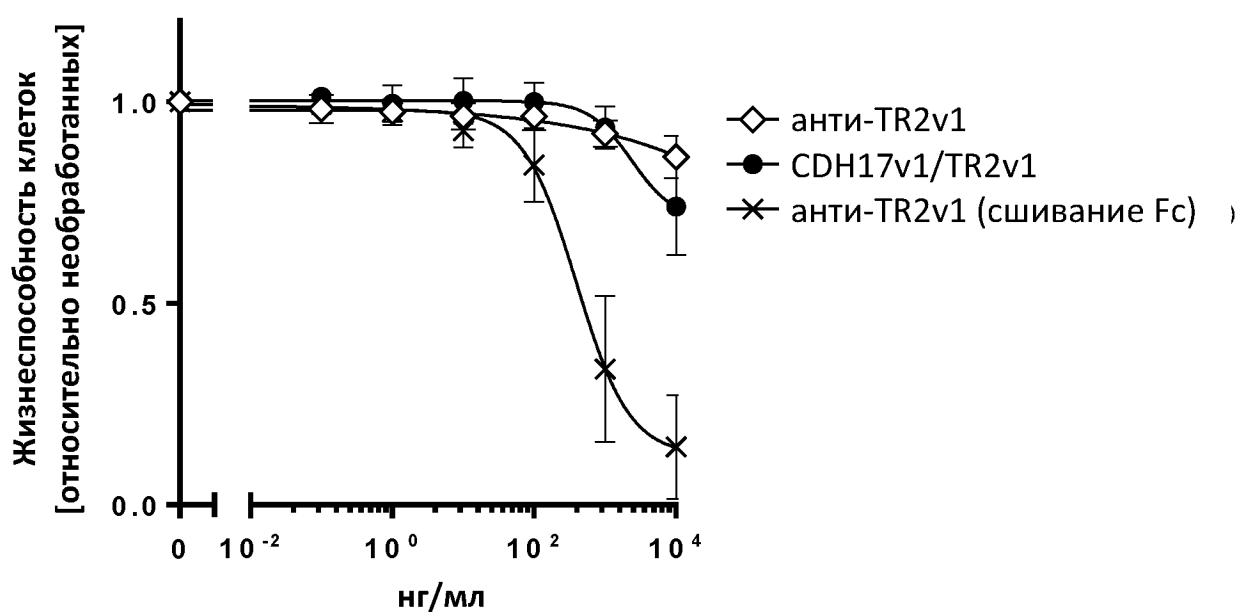


Фиг. 6

А

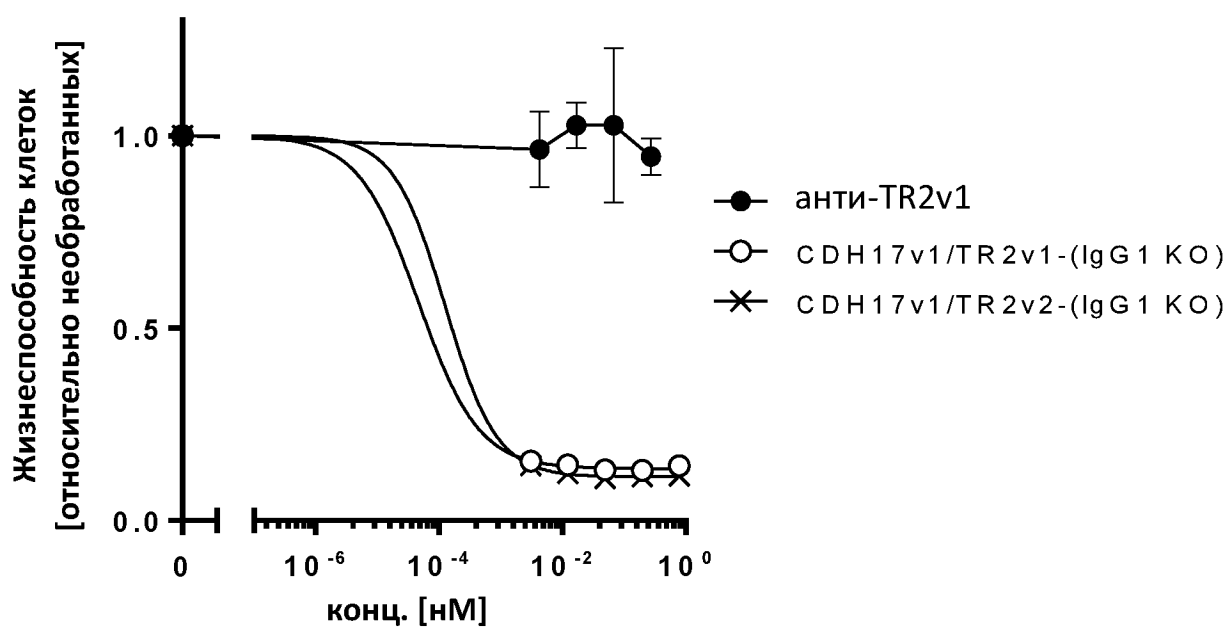


В

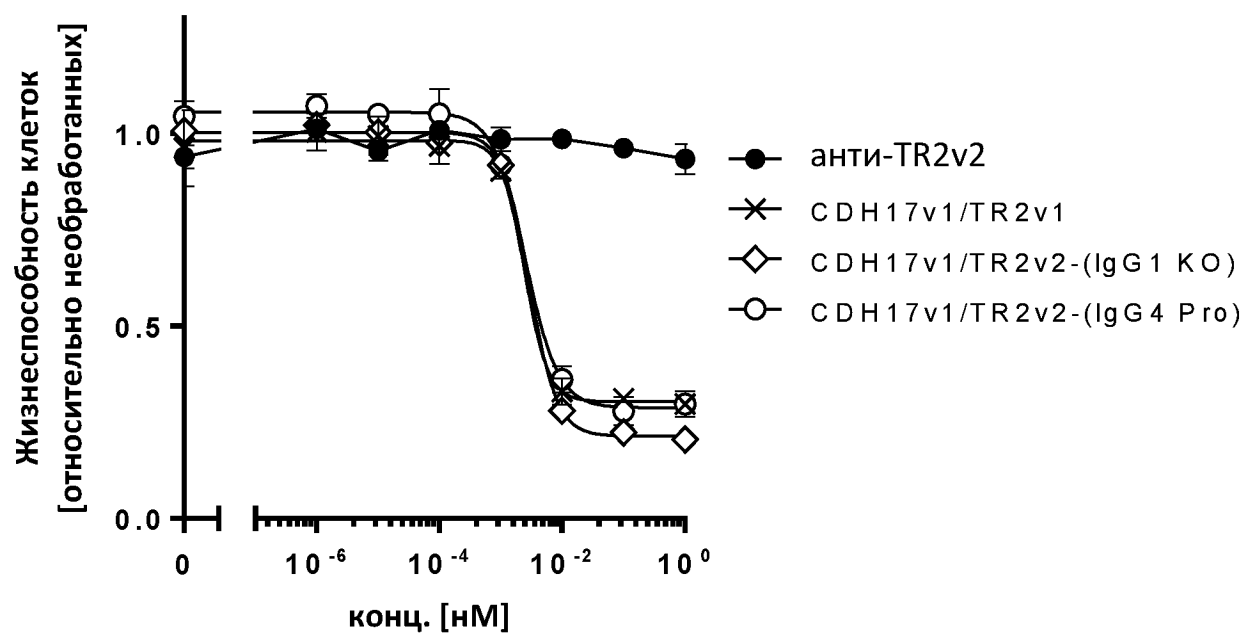


Фиг. 7: страница 1

A

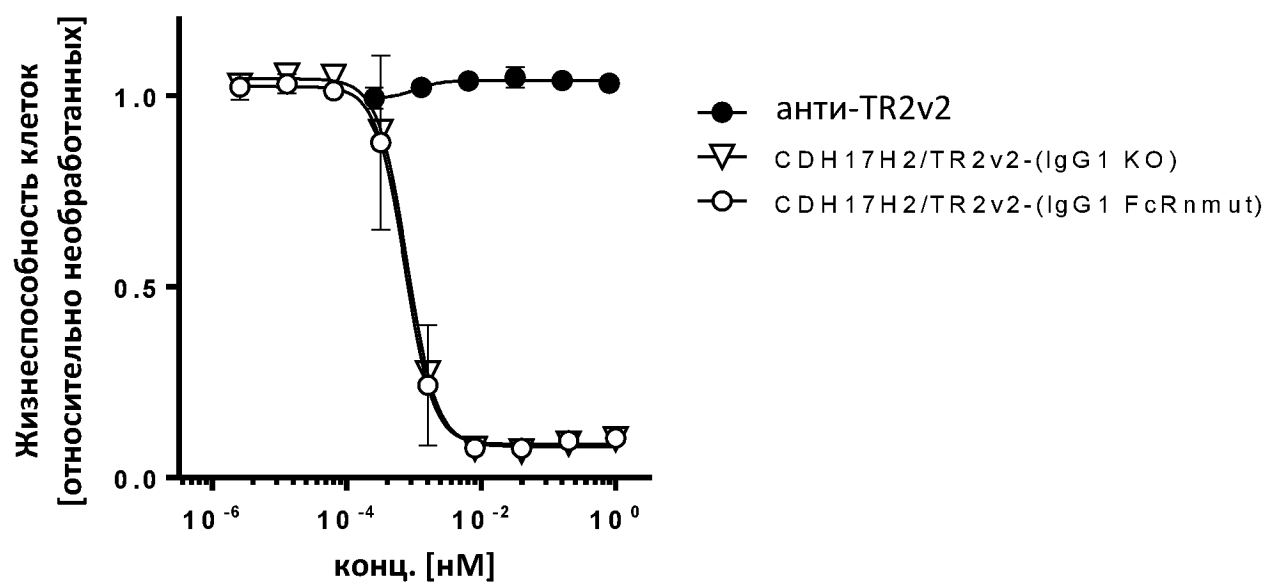


B

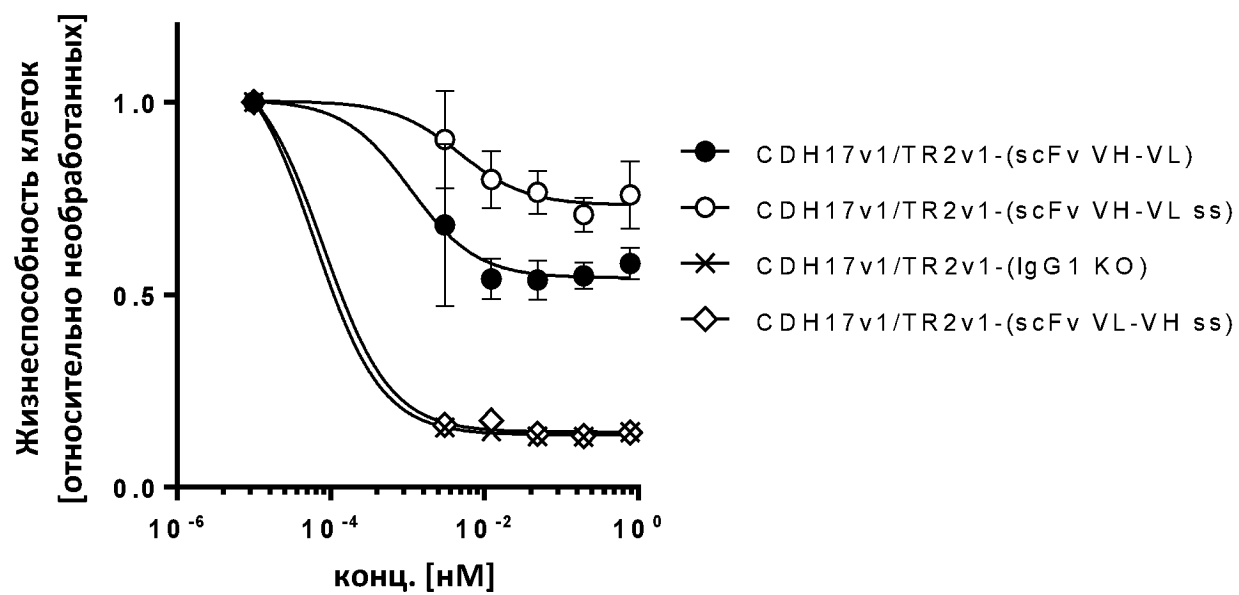


Фиг. 7: страница 2

С

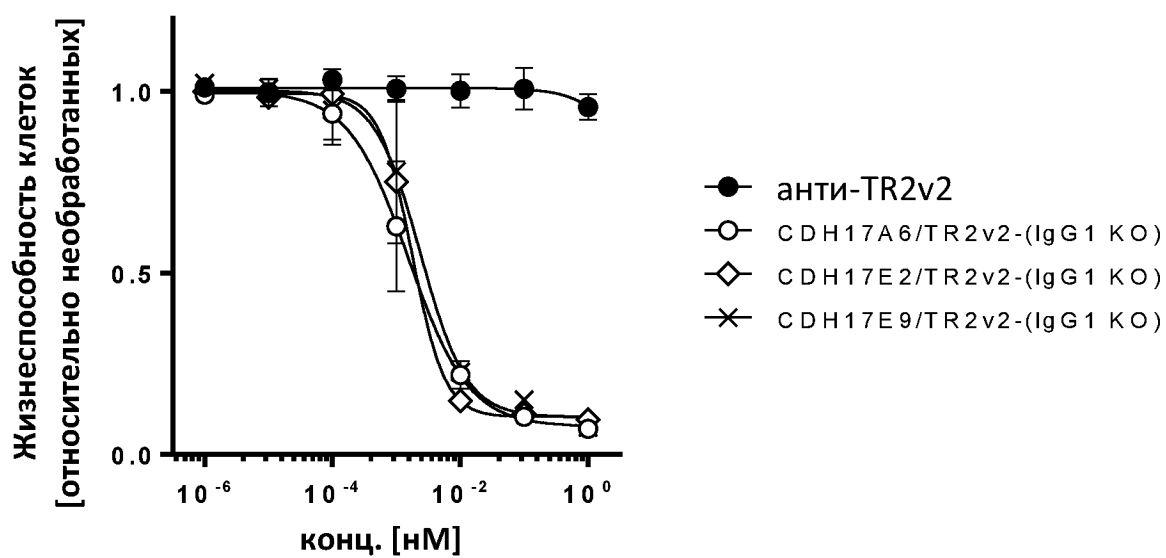


Фиг. 8

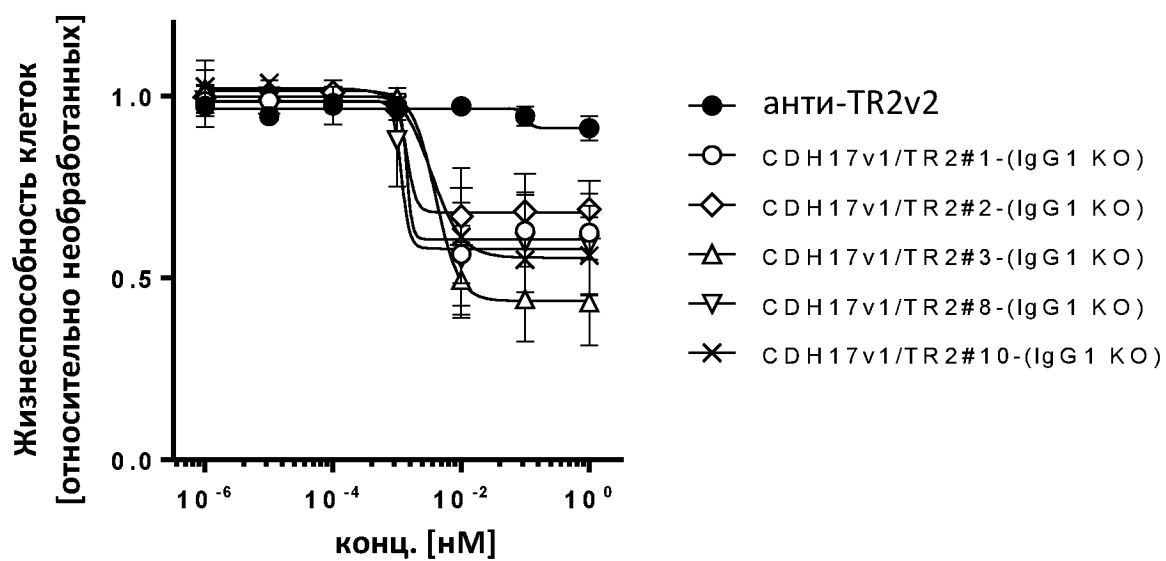


Фиг. 9: страница 1

А

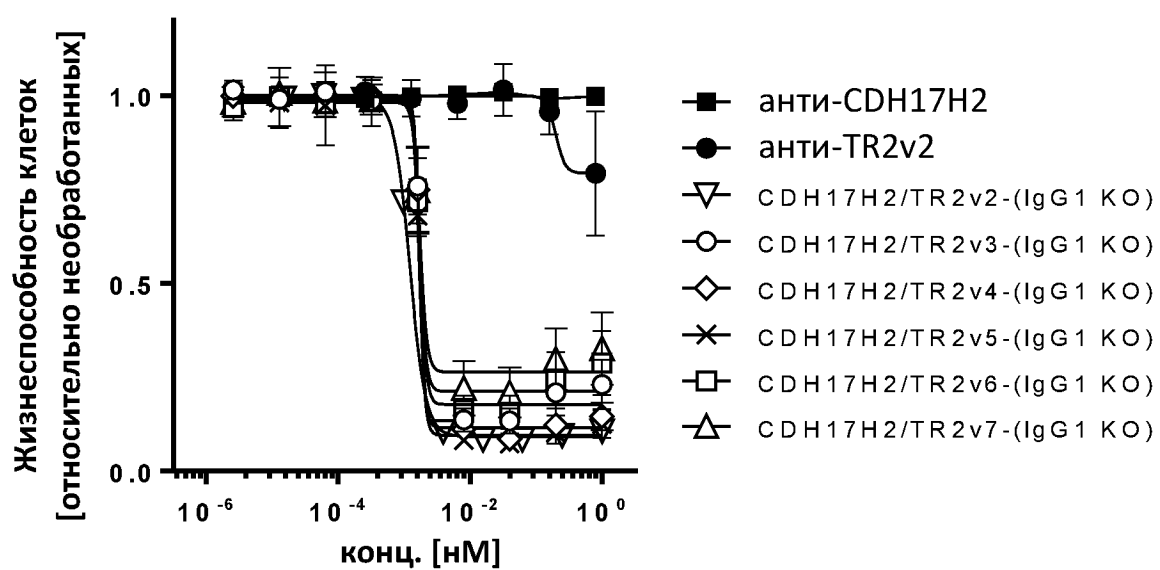


В

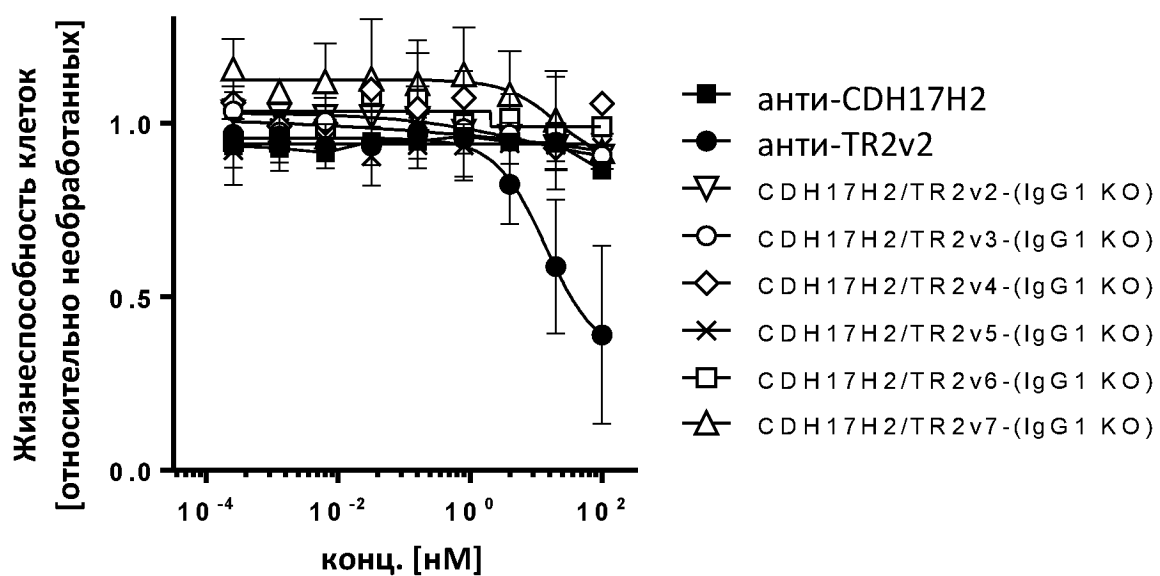


Фиг. 9: страница 2

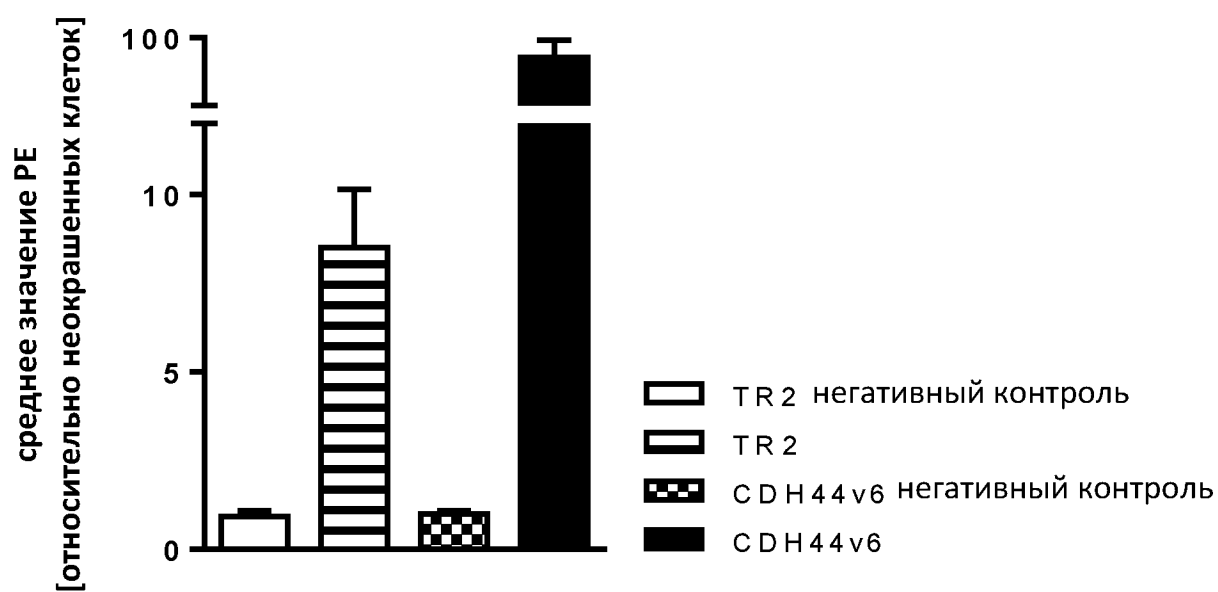
C



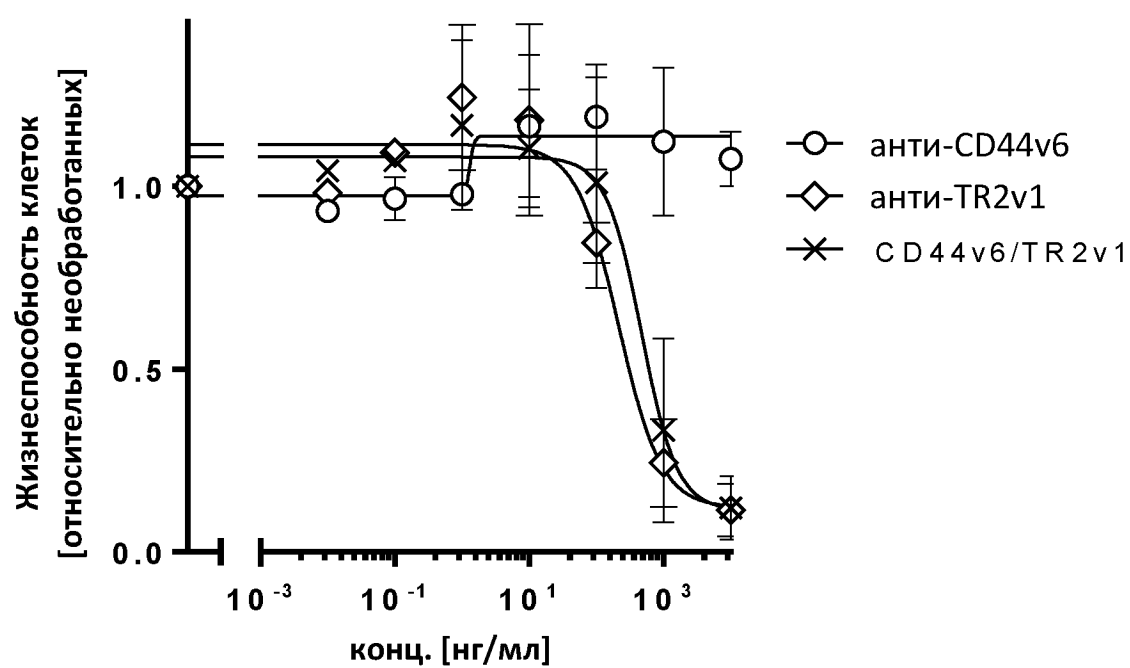
D



A

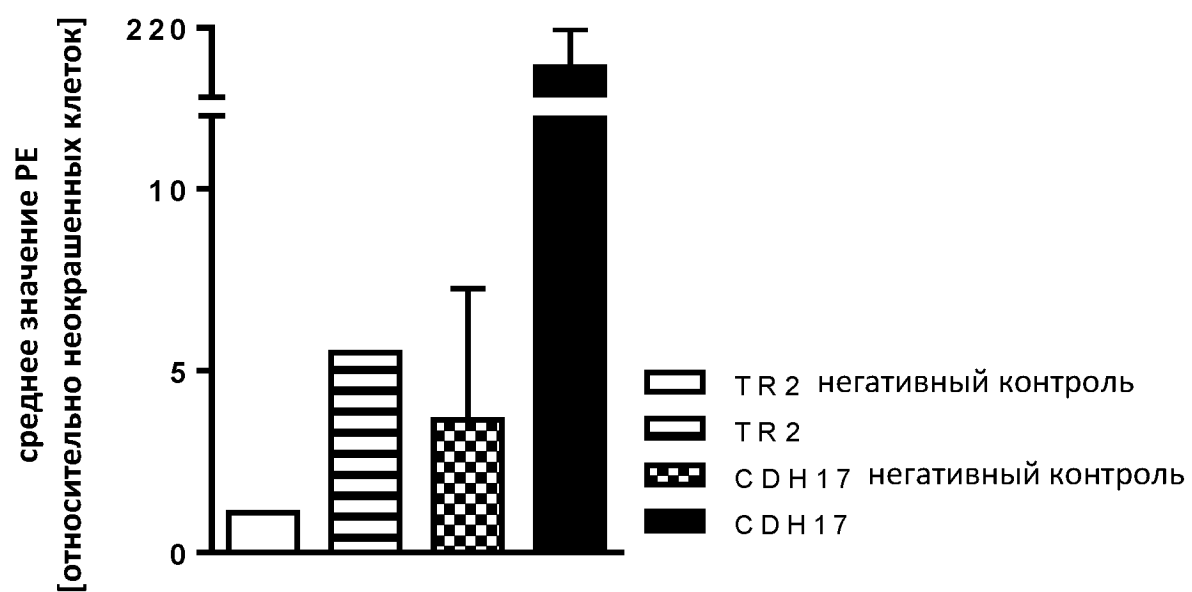


B

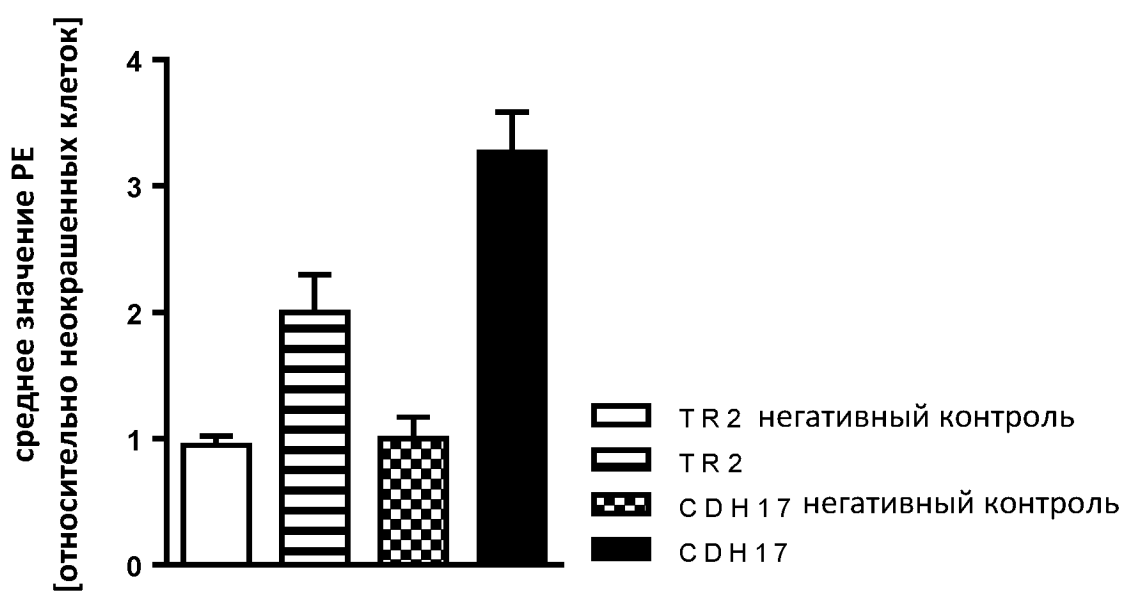


Фиг. 11: страница 1

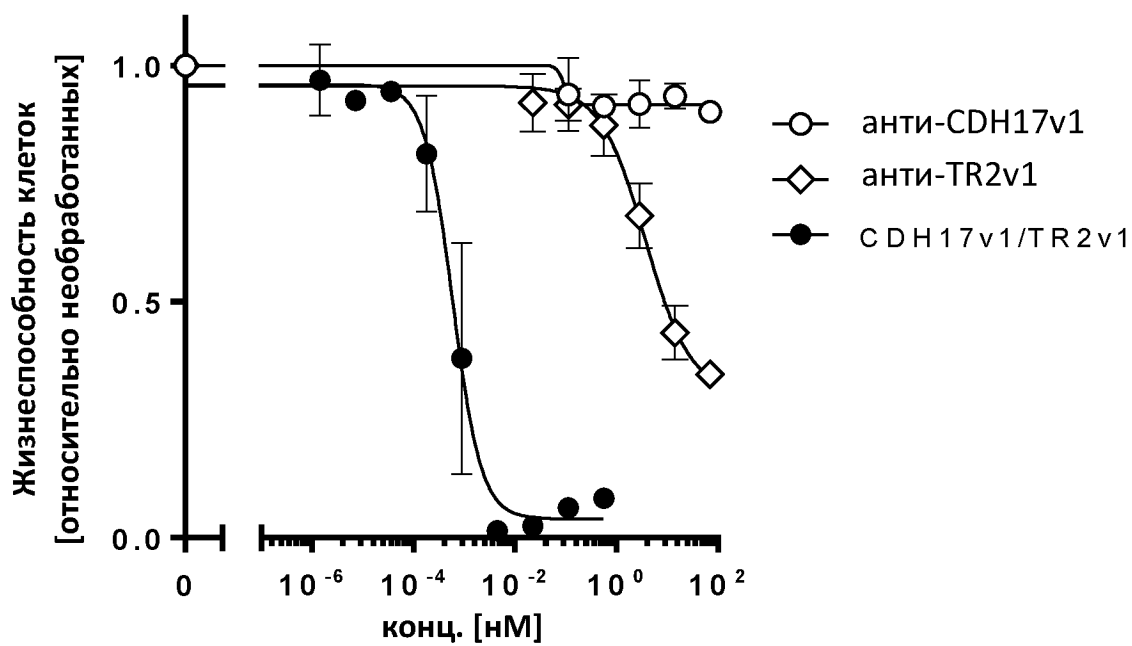
А



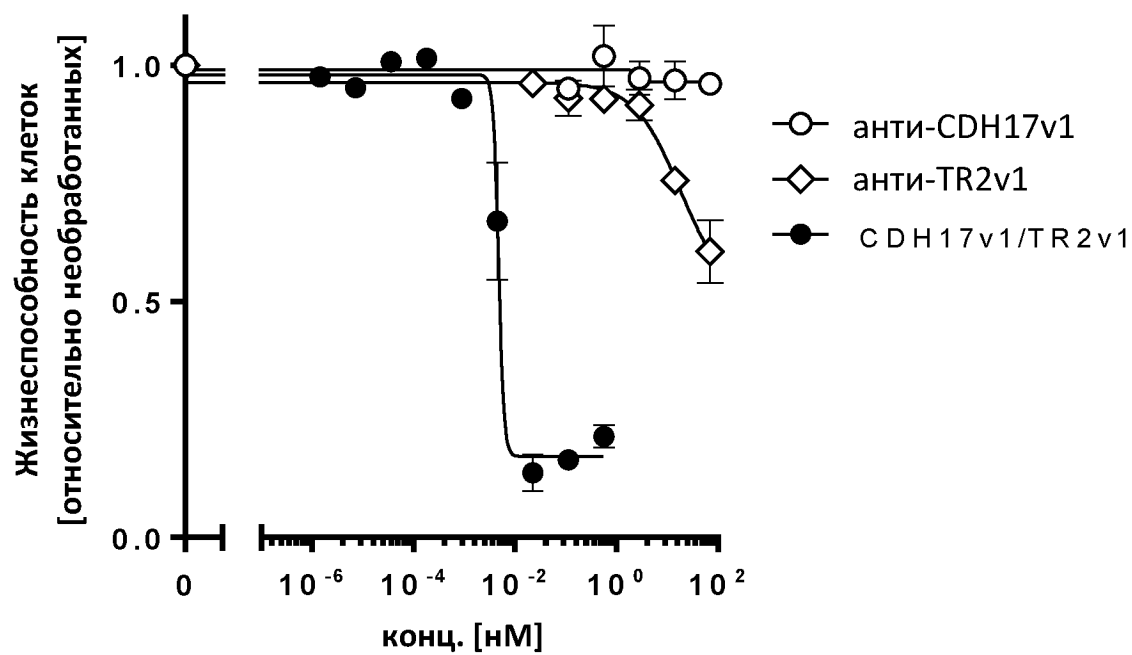
В



C



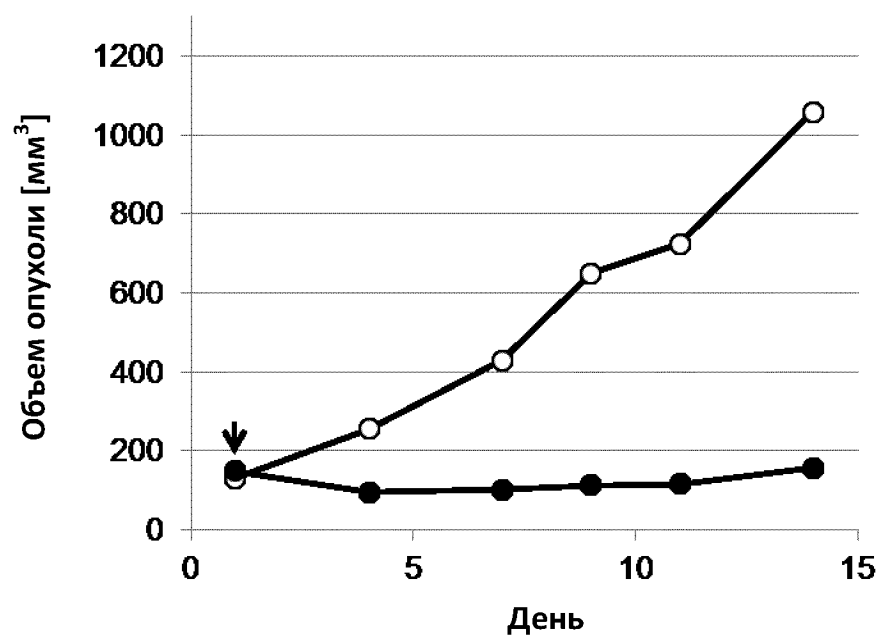
D



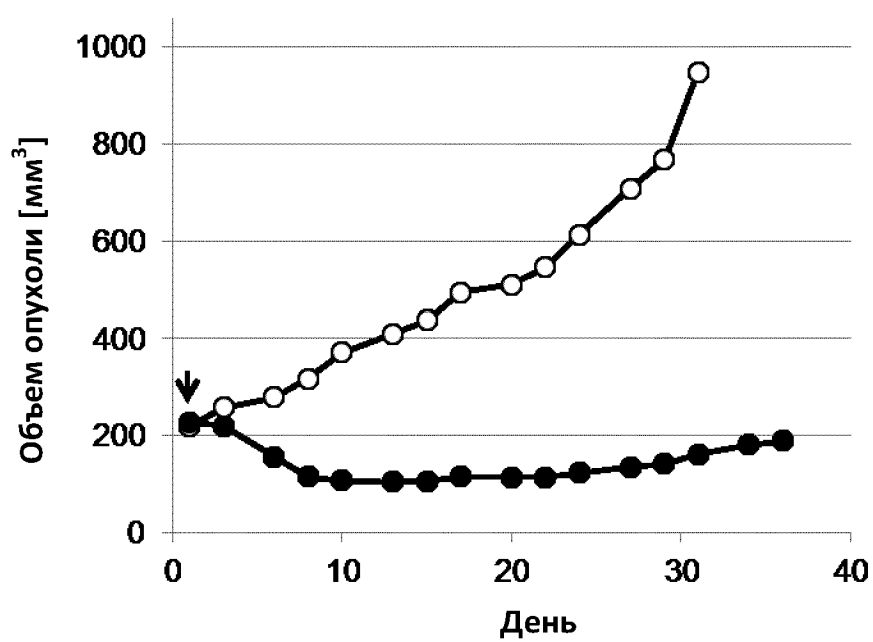
16/19

Фиг. 12: страница 1

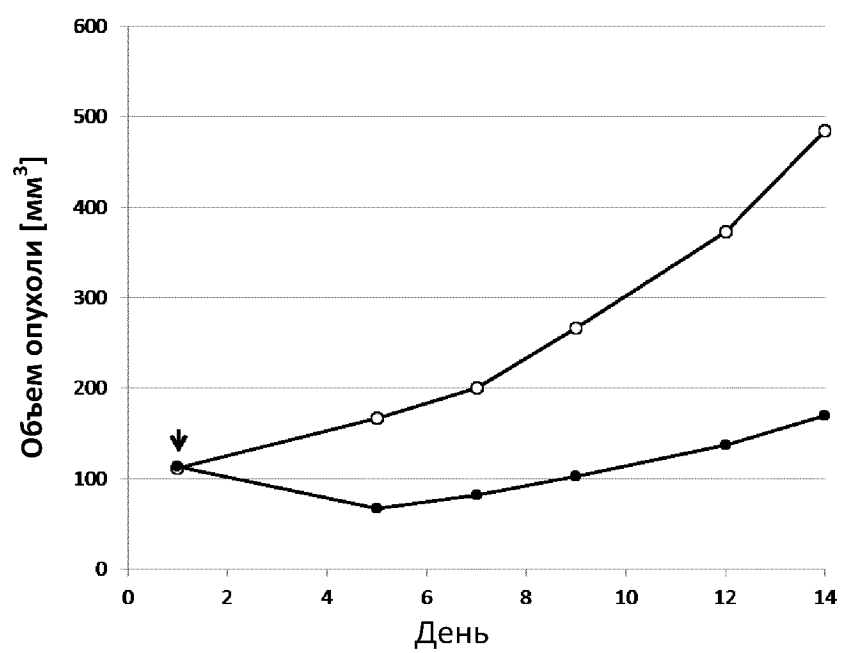
А



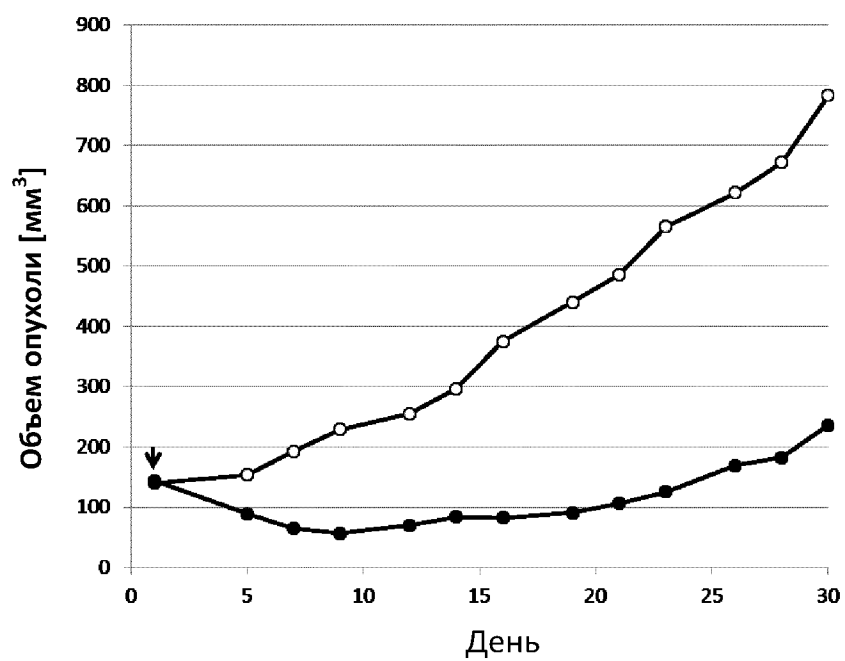
В



C

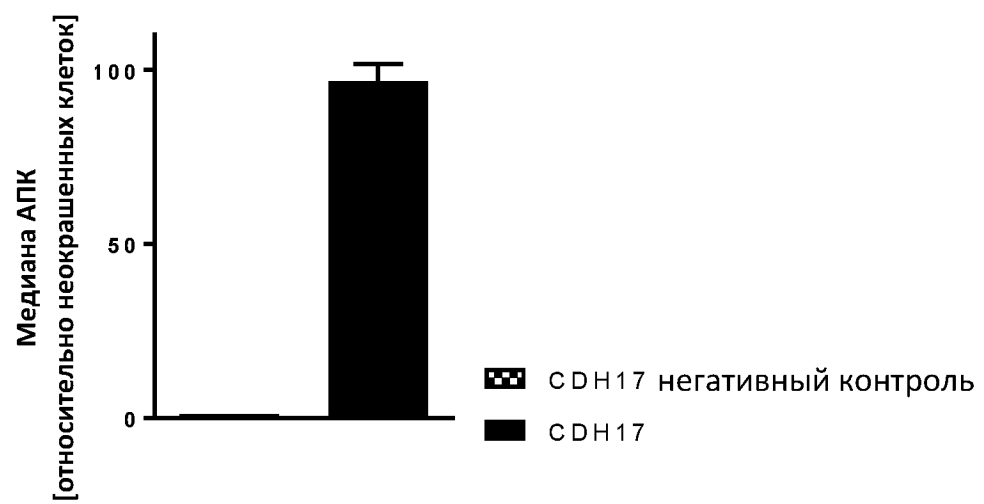


D



18/19

Фиг. 13



Фиг. 14

