

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992434** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.30

(22) Дата подачи заявки
2018.04.19

(51) Int. Cl. **C07K 16/20** (2006.01)
A61K 38/03 (2006.01)
A61K 39/015 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ВАКЦИНЫ И АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ
СО СПОРОЗОИТАМИ ПЛАЗМОДИЯ**

(31) 62/487,266

(32) 2017.04.19

(33) US

(86) РСТ/EP2018/060113

(87) WO 2018/193063 2018.10.25

(88) 2019.01.03

(71) Заявитель:

**ИНСТИТУТ ФОР РИСЕРЧ
ИН БАЙОМЕДИСИН (СН);
СИЭТЛ ЧИЛДРЕНС ХОСПИТАЛ
ДИ/БИ/ЭЙ СИЭТЛ ЧИЛДРЕНС
РИСЕРЧ ИНСТИТУТ (US);
ШВАЙЦЕРИШЕС ТРОПЕН- УНД
ПАБЛИК ХЕЛС-ИНСТИТУТ (СН)**

(72) Изобретатель:

**Ланцавеккья Антонио (СН), Тань
Джошуа Хун Юй (МУ), Даубенбергер
Клаудия (DE), Сэк Брэндон (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) В заявке описан фрагмент циркумспороzoитного белка плазмодия, представленный в SEQ ID NO: 1, например, для применения в противомаларийной вакцине. В заявке описаны также нуклеиновые кислоты, кодирующие фрагмент циркумспороzoитного белка плазмодия, представленный в SEQ ID NO: 1, композиции, содержащие фрагмент циркумспороzoитного белка плазмодия, представленный в SEQ ID NO: 1, и антитела, которые связываются с фрагментом циркумспороzoитного белка плазмодия, представленным в SEQ ID NO: 1. Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, связываются специфически со спороzoитами *P. falciparum* и их можно применять для лечения и/или предупреждения малярии.

A1

201992434

201992434

A1

НОВЫЕ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ВАКЦИНЫ И АНТИТЕЛА, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ СО СПОРОЗОИТАМИ ПЛАЗМОДИЯ

5

Настоящее изобретение относится к области лекарственной терапии малярии, прежде всего противомаларийной вакцинации, и к антителам, связывающимся со спорозоидами плазмодия, прежде всего с циркумспорозойным белком плазмодия.

10 Малярия представляет собой переносимое комарами инфекционное заболевание, поражающее людей и других животных, которое вызывается простейшими паразитами рода *Plasmodium*. Род *Plasmodium* включает примерно 200 видов, из которых пять видов постоянно инфицируют людей, в то время как другие виды инфицируют птиц, рептилий, грызунов и различных приматов. На
15 долю *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* в совокупности приходится почти все инфекции, вызываемые у человека видами *Plasmodium*, при этом преобладающее количество смертей от малярии приходится на долю *P. falciparum*. Симптомы малярии, как правило, включают лихорадку, чувство усталости, рвоту и головную боль. В серьезных случаях она может вызывать
20 пожелтение кожи, судороги, кому или смерть.

 Малярия наиболее часто переносится инфицированными самками комара *Anopheles*. При укусе комара паразиты вносятся из слюны комара в кровь индивидуума. Так, в случае заражения *Plasmodium falciparum* самка комара *Anopheles* впрыскивает небольшое количество спорозоитов (~10-100) в кожу,
25 после чего они переносятся в печень, оккупируя гепатоциты (Crompton и др. Annu Rev Immunol 32, 2014, сс. 157-187). В гепатоцитах спорозоиты размножаются бесполом путем (тканевая шизогония), в результате чего образуются тысячи мерозоитов. Они инфицируют новые кровяные клетки и инициируют серию циклов бесполого размножения (кровяная шизогония),
30 образуя по 8-24 новых инфекционных мерозоитов, в это момент времени клетки «взрываются» и начинается новый инфекционный цикл. Другие мерозоиты развиваются в незрелые гаметоциты, являющиеся предшественниками мужских и женских гамет. Когда оплодотворенный комар кусает инфицированного

индивидуума, гаметоциты попадают с кровью и созревают в кишке комара. Мужские и женские гаметоциты сливаются и образуют оокинету - оплодотворенную подвижную зиготу. Оокинеты развиваются в новые спорозоиты, которые мигрируют в слюнные железы насекомого, и которые
5 готовы для инфицирования нового позвоночного-хозяина.

Однако спорозоиты не ассоциируются с клиническими симптомами, на этой фазе количества паразитов в хозяине являются небольшими и их уничтожение может полностью устранить инфекцию. Таким образом, стадии, на которых паразит *P. falciparum* находится в виде спорозоита и присутствует в печени,
10 являются основными мишенями для разрабатываемых в настоящее время противомаларийных вакцин, поскольку вакцина, которая успешно защищает на этих стадиях, должна позволять предупреждать как инфекцию, так и перенос малярии. Следовательно, субъединичные вакцины на основе циркумспорозоитного белка (CSP), такого как RTS,S, являются фокусом, на
15 котором сконцентрированы усилия по созданию противомаларийных вакцин.

Циркумспорозоитный белок (CSP) *Plasmodium* представляет собой растворимый белок с молекулярной массой примерно 42 кДа, который можно легко получать с использованием системы экспрессии *E. coli*. CSP представляет собой белок, секретируемый на спорозоитной стадии *Plasmodium*. CSP образует
20 плотную оболочку на поверхности паразита и, как предполагается, опосредует многие из начальных взаимодействий между спорозоитом и двумя его хозяевами (Ménard R., *Microbes Infect.* 2, 2000, сс. 633–642; Sinnis P. и Nardin E., *Sporozoite antigens: biology and immunology of the circumsporozoite protein and thrombospondin related anonymous protein*. В: *Malaria Immunology.*, под ред. P. Perlmann и M. Troye-Blomberg. изд-во S. Karger AG, Basel, Switzerland., 2002, сс.
25 70–96). Структура и функция CSP являются высоко консервативными среди различных малярийных штаммов, которые инфицируют человека, приматов кроме человека и грызунов. Аминокислотная последовательность CSP содержит иммунодоминантную центральную область повторов, которая является
30 различной среди видов *Plasmodium* (область NANP-повторов в случае *P. falciparum*). Повторы фланкируются двумя консервативными мотивами на N- и C-концах, а именно, областью I, состоящей из 5 аминокислот на N конце повторов, и известным мотивом клеточной адгезии, являющимся C-концевым по

отношению к повторам, который называют тромбоспондиновым повтором типа I (TSR). Эти консервативные мотивы участвуют в процессинге белка, когда паразит переносится от комара в вектор для млекопитающего.

Известно, что CSP играет решающую роль в миграции спорозоитов из стенок кишечника инфицированных комаров в слюнные железы комаров. Кроме того, CSP участвует в связывании гепатоцитов в млекопитающем-хозяине с N-концом, и центральная область повторов CSP сначала облегчает связывание паразита. Протеолитическое расщепление на поверхности гепатоцита в области 1 N-конца высвобождает адгезивный домен C-конца, инициируя тем самым инвазию паразитов в печень (Corpi и др., J Exp Med 201, 2005, сс. 27-33).

В настоящее время основной противомаларийной вакциной является RTS,S/AS01 (торговое наименование Mosquirix), которая представляет собой противомаларийную вакцину на основе рекомбинантного белка. RTS,S представляет собой гибридную белковую частицу, приготовленную в многокомпонентном адъюванте, имеющем название AS01. Антиген вакцины RTS,S состоит из 19 звеньев аминокислотного повтора NANP, за которым расположен полный C-концевой домен минус GPI-якорь антигена CS, слитый с белком S вируса гепатита В. Белок S соответствует поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg). Указанная вакцина, разрешенная для применения европейскими регулирующими органами в июле 2015 г., представляет собой не только первую во всем мире лицензированную противомаларийную вакцину, но также первую вакцину, лицензированную для применения против вызываемого паразитами заболевания любого вида. Даже, несмотря на то, что RTS,S вызывает производство антител, обладающих способностью предупреждать внедрение в гепатоциты, а также вызывать клеточный ответ, позволяющий разрушать инфицированные гепатоциты, при испытаниях установлено, что RTS,S сопряжена с проблемами, обусловленными ее слабой иммуногенностью. При создании RTS,S этих проблем пытались избежать путем слияния белка с поверхностным антигеном вируса гепатита В, создавая тем самым более сильную и иммуногенную вакцину. Кроме того, белок RTS,S включали в форму с сильным адъювантом AS01, препарат на основе липосом, содержащий иммуностимуляторы монофосфорил-липид А (MPL, агонист Толл-подобного рецептора 4) и QS-21 (производное Quill A). Однако уровень эффективности

RTS,S/AS01 оставался ниже ожидаемого. В частности, известно, что защитное действие вакцины быстро снижается после вакцинации. Воздействия бустерной дозы были положительными, хотя общая эффективность, по-видимому, снижалась с течением времени. Через четыре года снижение составляло 36% для

детей, которым осуществляли три инъекции и вводили бустерную дозу. Отсутствие бустерной дозы снижало эффективность в отношении серьезной малярии до пренебрежимо низкого уровня. Было продемонстрировано, что для младенцев вакцина оказалась менее эффективной. Три дозы вакцины плюс бустерная доза снижали риск клинических эпизодов на 26% в течение трех лет, но не обеспечивали значимую защиту от серьезной малярии.

Кроме того, другим фактором, который осложняет разработку таких вакцин, является трудность идентификации надежных показателей (коррелятов) защиты. В функциональных анализах *in vitro* было установлено, что антитела ингибируют внедрение спорозоитов в гепатоциты, но их роль в защите вакцинированных против малярии индивидуумов остается невыясненной.

Следовательно, существует необходимость в более сильной противомаларийной вакцине, предупреждающей заражение малярией и ее перенос. Кроме того, все еще существует необходимость в специфических антителах, прежде всего антителах, эффективно ингибирующих инвазию спорозоитов и стадию размножения паразитов в печени *in vivo*.

С учетом вышеизложенного, в основу настоящего изобретения была положена задача, преодолеть недостатки указанных выше существующих в настоящее время антител и вакцин против малярии. Задача настоящего изобретения заключается, прежде всего, в создании противомаларийной вакцины, превосходящей противомаларийные вакцины, известные из существующего уровня техники, например, по их эффективности. Кроме того, задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы создать антитела, более эффективные по сравнению с известными из существующего уровня техники противомаларийными антителами, например, эффективно ингибирующие инвазию спорозоитов и стадию размножения паразитов в печени *in vivo*.

Эта задача решается с помощью объектов изобретения, изложенной ниже и в прилагаемой формуле изобретения.

Хотя настоящее изобретение подробно описано ниже, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами и реагентами, указанными в настоящем описании, поскольку они могут варьироваться. Следует понимать также, что применяемая в настоящем описании терминология не направлена на ограничение объема настоящего изобретения, который ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем описании, имеют те же самые значения, которые известны обычному специалисту в данной области

Ниже описаны элементы настоящего изобретения. Эти элементы перечислены в сочетании с конкретными вариантами осуществления изобретения, однако следует понимать, что они могут быть объединены любым образом и в любом количестве с получением дополнительных вариантов осуществления изобретения. Различные описанные примеры и предпочтительные варианты осуществления изобретения не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения только конкретно описанными вариантами осуществления изобретения. Настоящее описание следует рассматривать как подкрепляющее и включающее варианты осуществления изобретения, в которых объединены конкретно описанные варианты осуществления изобретения с любым количеством описанных и/или предпочтительных элементов. Кроме того, любые модификации и комбинации всех указанных в настоящем описании элементов следует рассматривать как заявленные в описании настоящей заявки, если из контекста не следует иное.

В контексте настоящего описания и в прилагаемой формуле изобретения, если из контекста не следует иное, понятие «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий» следует рассматривать как включающее указанный член, целое число или стадию, но это не исключает любые другие не указанные член, целое число или стадию. Понятие «состоит из» является конкретным вариантом понятия «содержит», исключая любой другой не указанный член, целое число или стадию. В контексте настоящего изобретения понятие «содержит» включает понятие «состоит из». Так, под понятие «содержащий» подпадает понятие «включающий», а также «состоящий»,

например, композиция «содержащая» X, может состоять только из X или может включать что-то дополнительно, например, $X + Y$.

Упоминание понятия в единственном числе и аналогичная ссылка, применяемая в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) подразумевает его упоминание, как в единственном числе, так и во множественном числе, если из контекста не следует иное или если это явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в контексте настоящего описания предназначено только в качестве сокращенного метода индивидуального упоминания каждой индивидуальной величины, находящейся в указанном диапазоне. Если не указано иное, то каждая индивидуальная величина включена в настоящее описание, так, если бы она индивидуально упомянута в нем. Ничто из изложенного в спецификации не может толковаться как указывающее на какой-либо незаявленный элемент, имеющий важное значение для воплощения изобретения на практике.

Понятие «практически» не исключает «полностью», например, композиция, которая «практически свободна» от Y может быть полностью свободна от Y. При необходимости понятие «практически» может быть опущено в определении рассматриваемого понятия в настоящем изобретении.

Понятие «примерно» касательно численной величины x означает $x \pm 10\%$.

Понятие «заболевание», в контексте настоящего описания следует рассматривать в целом как синоним понятий «нарушение» и «состояние» (в смысле медицинского состояния), и его применяют взаимозаменяемо с ними, поскольку они все отражают аномальное состояние организма человека или животного, или одной из его частей, которое ухудшает нормальное функционирование, что, как правило, проявляется в отличительных признаках и симптомах и приводит к уменьшению продолжительности и/или качества жизни человека или животного.

В контексте настоящего описания следует считать, что ссылка на «лечение» индивидуума или пациента включает предупреждение, профилактику, ослабление, облегчение и терапию. Понятия «индивидуум» или «пациент», используют взаимозаменяемо в настоящем описании для обозначения всех млекопитающих, включая человека. Примеры индивидуумов включают

человека, коров, собак, кошек, лошадей, коз, овец, свиней и кроликов.

Предпочтительно индивидуум или пациент представляет собой человека.

В контексте настоящего описания понятия «пептид», «полипептид» и «белок» применяют взаимозаменяемо. Понятия «пептид», «полипептид» и «белок» и варианты этих понятий относятся, как правило, к молекуле, прежде всего пептиду, олигопептиду, полипептиду или белку, такому как слитый белок, содержащему по меньшей мере две аминокислоты, соединенные друг с другом обычной пептидной связью или модифицированной пептидной связью, такой, как, например, в случаях изостерических пептидов. Например, «классический» пептид, полипептид или белок, как правило, состоит из аминокислот, выбранных из 20 аминокислот, определяемых генетическим кодом, сцепленных друг с другом обычной пептидной связью. Пептид, полипептид или белок может состоять из L-аминокислот и/или D-аминокислот. Предпочтительно, пептид, полипептид или белок состоит либо (полностью) из L-аминокислот, либо (полностью) из D-аминокислот. В частности, понятия «пептид», «полипептид», «белок» включают также «пептидомиметики», которые определяют как пептидные аналоги, содержащие непептидные структурные элементы, указанные пептиды обладают способностью имитировать биологическое(ие) действие(я) встречающегося в естественных условиях родительского пептида или противодействовать ему(им). У пептидомиметиков отсутствуют такие классические пептидные характеристики, как ферментативно расщепляемые пептидные связи. В частности, пептид, полипептид или белок может содержать аминокислоты, отличные от 20 аминокислот, определяемых генетическим кодом, в дополнение к указанным аминокислотам, или может состоять из аминокислот, отличных от 20 аминокислот, определяемых генетическим кодом. В частности, пептид, полипептид или белок в контексте настоящего изобретения может состоять также из аминокислот, модифицированных в результате встречающихся в естественных условиях процессов, таких как посттрансляционные процессы созревания, или в результате химических процессов, которые хорошо известны специалисту в данной области. Такие модификации подробно описаны в литературе. Указанные модификации могут иметь место в различных областях полипептида: в пептидном скелете, в аминокислотной цепи или даже на карбокси- или аминоконцах. В частности, пептид или полипептид может быть

разветвленным после убиквитинизации или циклическим с разветвлением или без разветвления. Такой тип модификации может являться результатом встречающихся в естественных условиях или происходящих в результате синтеза пост-трансляционных процессов, что хорошо известно специалисту в данной области. Понятия «пептид», «полипептид», «белок» в контексте настоящего изобретения включают, в частности, также модифицированные пептиды, полипептиды и белки. Например, модификации пептида, полипептида или белка могут включать ацетилирование, ацилирование, АДФ-рибозилирование, амидирование, ковалентное присоединение нуклеотида или производного нуклеотида, ковалентное присоединение липида или липидного производного, ковалентное присоединение фосфатидилинозита, ковалентное или нековалентное перекрестное сшивание, циклизацию, образование дисульфидной связи, деметилирование, гликозилирование, включая пэгилирование, гидроксилирование, йодилирование, метилирование, миристоилирование, окисление, протеолитические процессы, фосфорилирование, пренилирование, рацемизацию, селеноилирование, сульфатирование, добавление аминокислот, такое как аргинилирование, или убиквитинилирование. Такие модификации подробно описаны в литературе (Proteins Structure and Molecular Properties, 2-е изд., Т. Е. Creighton, New York, 1993; Post-translational Covalent Modifications of Proteins, под ред. В. С. Johnson, изд-во Academic Press, New York, 1983; Seifter и др., Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors, Meth. Enzymol. 182, 1990, сс. 626-646 и Rattan и др., Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging, Ann NY Acad Sci, 663, 1992, сс. 48-62). Следовательно, понятия «пептид», «полипептид», «белок» предпочтительно включают, например, липопептиды, липопротеины, гликопептиды, гликопротеины и т.п.

В контексте настоящего описания «(поли)пептид» содержит одну цепь аминокислотных мономеров, сцепленных пептидными связями, как описано выше. В контексте настоящего описания «белок» содержит один или несколько, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 (поли)пептидов, т.е. одну или несколько цепей аминокислотных мономеров, сцепленных пептидными связями, как описано выше. Предпочтительно, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит 1, 2, 3 или 4 полипептида.

Понятие «рекомбинантный белок» в контексте настоящего описания относится к любому белку, который получают, экспрессируют, создают или выделяют методами рекомбинации и который, прежде всего, не встречается в естественных условиях.

5 В контексте настоящего описания под понятие «антитело» подпадают различные формы антител, включая (но, не ограничиваясь только ими) полные антитела, фрагменты антител, в частности, антигенсвязывающие фрагменты, человеческие антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, рекомбинантные антитела и генетически сконструированные антитела (варианты
10 антител или мутантные антитела), если они сохраняют характерные свойства, предлагаемые в изобретении. Предпочтительными являются человеческие антитела и моноклональные антитела, а наиболее предпочтительными являются человеческие моноклональные антитела, прежде всего рекомбинантные человеческие моноклональные антитела.

15 Человеческие антитела хорошо известны в данной области (van Dijk M. A. и van de Winkel J. G., Curr. Opin. Chem. Biol. 5, 2001, сс. 368-374). В частности, человеческие антитела можно получать также с использованием трансгенных животных (например, мышей), которые после иммунизации обладают способностью продуцировать полный спектр человеческих антител или
20 выбранные человеческие антитела в отсутствии эндогенного производства иммуноглобулина. Перенос массива генов иммуноглобулинов зародышей линии человека в указанных мышей с мутантной зародышевой линией должно приводить к производству человеческих антител после контрольного заражения антигеном (см., например, Jakobovits A. и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90,
25 1993, сс. 2551-2555; Jakobovits A. и др., Nature 362, 1993, сс. 255-258; Bruggemann M. и др., Year Immunol. 7, 1993, с. 3340). Человеческие антитела можно получать также с использованием фаговых дисплейных библиотек (Hoogenboom H. R. и Winter G., J. Mol. Biol. 227, 1992, сс. 381-388; Marks J. D. и др., J. Mol. Biol. 222, 1991, сс. 581-597). Кроме того, для получения человеческих
30 моноклональных антител можно применять методики, описанные у Cole с соавторами и Boerner с соавторами (Cole и др., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, изд-во Alan R. Liss, 1985, с. 77; и Boerner P. и др., J. Immunol. 147, 1991, сс. 86-95). Наиболее предпочтительно человеческие моноклональные антитела

получают с помощью улучшенного метода иммортализации EBV-B-клеток, описанного у Traggiai E., Becker S., Subbarao K., Kolesnikova L., Uematsu Y., Gismondo M.R., Murphy B.R., Rappuoli R., Lanzavecchia A.,: An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. Nat Med. 10(8), 2004, сс. 871-875. В контексте настоящего описания понятие «человеческое антитело» включает также антитела, которые модифицированы, например, в вариабельной области или в Fc-области, для создания свойств, требуемых согласно изобретению. В контексте настоящего описания понятие «вариабельная область» (вариабельная область легкой цепи (V_L), вариабельная область тяжелой цепи (V_H)) обозначает каждую из пары легкой и тяжелой цепей, которые непосредственно участвуют в связывании антитела с антигеном.

Антитела, предлагаемые в изобретении, могут иметь любой изотип (например, IgA, IgG, IgM, т.е. иметь тяжелую α -, γ - или μ -цепь), но предпочтительно имеют IgG-изотип. Антитела IgG-изотипа могут относиться к IgG1-, IgG2-, IgG3- или IgG4-подклассу, при этом предпочтительным является IgG1. антитела, предлагаемые в изобретении, могут иметь легкую κ - или λ -цепь.

Предпочтительно, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент, представляет собой очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

Таким образом, антитела, предлагаемые в изобретении, предпочтительно могут представлять собой человеческие антитела, моноклональные антитела, человеческие моноклональные антитела, рекомбинантные антитела или очищенные антитела. Под объем изобретения подпадают также фрагменты антител, предлагаемых в изобретении, прежде всего фрагменты, которые сохраняют антигенсвязывающую активность антител. Такие фрагменты включают (но, не ограничиваясь только ими), одноцепочечные антитела, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv. Хотя в спецификации, включая формулу изобретения, в некоторых местах могут упоминаться конкретно антигенсвязывающий(ие) фрагмент(ы), фрагмент(ы) антител, вариант(ы) и/или производное(ые) антител, следует понимать, что понятие «антитело» включает все категории антител, а именно, антигенсвязывающий(е) фрагмент(ы), фрагмент(ы) антител, вариант(ы) и производное(ые) антител.

В контексте настоящего описания понятия «антигенсвязывающий фрагмент», «фрагмент» и «фрагмент антитела» применяют взаимозаменяемо для обозначения любого фрагмента антитела, предлагаемого в изобретении, который сохраняет антигенсвязывающую активность антитела. Примеры фрагментов антител включают (но, не ограничиваясь только ими) одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv. Фрагменты антител, предлагаемых в изобретении, можно получать из антител с помощью методов, включающих расщепление ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или путем расщепления дисульфидных связей с помощью химической реакции. Альтернативно этому фрагменты антител можно получать путем клонирования и экспрессии части последовательностей тяжелых и легких цепей. «Фрагменты» антител включают Fab-, Fab'-, F(ab')₂- и Fv-фрагменты. Под объем изобретения подпадают также одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv), полученные из тяжелых и легких цепей антитела, предлагаемого в изобретении. Например, изобретение включает scFv, содержащий CDR из антитела, предлагаемого в изобретении. Оно включает также мономеры и димеры тяжелых и легких цепей, антитела с единичным доменом тяжелой цепи, антитела с единичным доменом легкой цепи, а также одноцепочечные антитела, например, одноцепочечный Fv, в котором переменные домены тяжелой и легкой цепей соединены с помощью пептидного линкера.

Фрагменты антител, предлагаемые в изобретении, могут осуществлять одновалентные или мультиспецифические взаимодействия и могут содержаться в различных описанных выше структурах. Например, молекулы scFv можно синтезировать с получением трехвалентного «триабоди» или четырехвалентного «тетрабоди». Молекулы scFv могут включать домен Fc-области, что приводит к образованию двухвалентных миниантител. Кроме того, последовательности, предлагаемые в изобретении, могут являться компонентом мультиспецифических молекул, в которых последовательности, предлагаемые в изобретении, таргетируют эпитопы, предлагаемые в изобретении, а другие области молекулы связываются с другими мишенями. Примеры молекул включают (но, не ограничиваясь только ими), биспецифический Fab₂, триспецифический Fab₃, биспецифический scFv и димерные антитела (диабоди) (Holliger и Hudson, Nature Biotechnology 9, 2005, сс. 1126-1136).

Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, могут присутствовать в очищенной форме. Как правило, антитело может присутствовать в композиции, которая практически свободна от других полипептидов, например, в которой менее чем 90 мас.%, как правило, менее чем 60% и более часто менее чем 50% композиции состоит из других полипептидов.

Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, могут обладать иммуногенностью в организме человека-хозяине и/или хозяевах кроме человека (или гетерологичных хозяевах), например, в организме мышей. Например, антитела могут иметь идиотип, обладающий иммуногенностью в организме хозяев кроме человека, но не в организме человека-хозяине. Антитела, предлагаемые в изобретении, которые предназначены для применения для человека, включают антитела, которые удается легко выделять из хозяев, таких как мыши, козы, кролики, крысы, приматы кроме человека и т.д., и которые, как правило, не могут быть получены путем гуманизации или с использованием ксено-мышей.

В контексте настоящего описания «нейтрализующее антитело» представляет собой антитело, которое может нейтрализовать, т.е. предупреждать, ингибировать, снижать, препятствовать или мешать способности патогена иницировать и/или закреплять инфекцию в организме-хозяине.

Понятия «нейтрализующее антитело» и «антитело, которое нейтрализует» или «антитела, которые нейтрализуют» применяют в настоящем описании взаимозаменяемо. Указанные антитела можно применять индивидуально или в комбинации в качестве профилактических или терапевтических агентов в соответствующем препарате, в сочетании с активной вакцинацией, в качестве диагностического «инструмента» или в качестве технологического «инструмента», указанного в настоящем описании.

В контексте настоящего описания, понятия «нуклеиновая кислота», «молекула нуклеиновой кислоты» и «полинуклеотид» применяют взаимозаменяемо, и они включают молекулы ДНК и молекулы РНК. Молекула нуклеиновой кислоты может быть одноцепочечной или двухцепочечной, но предпочтительно она представляет собой двухцепочечную ДНК.

В контексте настоящего описания, понятия «клетка», «линия клеток» и «культура клеток» используются взаимозаменяемо, и все такие обозначения

включают потомство. Так, выражения «трансформанты» и «трансформированные клетки» включают первичную клетку индивидуума и культуры, полученные из нее независимо от количества пересевов. Следует иметь в виду также, что все потомство может не быть полностью идентичным с точки зрения содержания ДНК вследствие преднамеренных или случайных мутаций. Под данное понятие подпадает вариант потомства, который обладает такой же функцией или биологической активностью, что и отобранная путем скрининга исходная трансформированная клетка. Из контекста должно быть ясно, в каких случаях требуется применять различные обозначения.

Дозы часто выражают в пересчете на вес тела. Так, доза, выраженная в виде [количество г, мг или других единиц]/кг (или г, мг и т.д.), как правило, относится к [количеству г, мг или других единиц] «на кг (или г, мг и т.д.) веса тела», даже если понятие «вес тела» конкретно не указано.

Под понятия «связывание» и, в частности, «специфическое связывание» и сходные выражения не подпадает неспецифическое слипание.

Понятие «вакцина» в контексте настоящего описания, как правило, обозначает профилактическую или терапевтическую субстанцию, включающую по меньшей мере один антиген, предпочтительно иммуноген. Антиген или иммуноген может быть получен из любого материала, пригодного для вакцинации. Например, антиген или иммуноген может быть получен из патогена, такого как бактерия, вирусная частица или простейшие, паразиты и т.д., или из опухолевой или раковой ткани. Антиген или иммуноген, как правило, может стимулировать адаптивную иммунную систему организма для вырабатывания адаптивного иммунного ответа. В частности, понятие «антиген» или «иммуноген» относится, как правило, к субстанции, которая может распознаваться иммунной системой, предпочтительно адаптивной иммунной системой, и которая обладает способностью запускать антигенспецифический иммунный ответ, например, путем образования антител и/или антигенспецифических Т-клеток в качестве части адаптивного иммунного ответа. Как правило, антиген может представлять собой или может содержать пептид или белок, который может презентоваться ГКГС Т-клеткам.

В контексте настоящего описания «вариант последовательности» (который обозначают также как «вариант») относится к любому изменению референс-

последовательности, где референс-последовательность представляет собой любую из последовательностей, перечисленных в «Таблицах последовательностей и номеров SEQ ID» (перечень последовательностей), а именно, с SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 332. Так, понятие «вариант последовательности» включает варианты нуклеотидной последовательности и варианты аминокислотной последовательности. Прежде всего, у «варианта последовательности» сохраняется функциональность (референс-последовательности), т.е. вариант последовательности является функциональным (его обозначают также как «функциональный вариант последовательности»). Варианты последовательности, как правило, сохраняют биологическую функцию, например, антитела или антигена/иммуногена. В контексте настоящего изобретения такая сохраняемая биологическая функция предпочтительно представляет собой связывание антитела со спороzoитами *P. falciparum*, прежде всего с циркумспороzoитным белком (CSP) *Plasmodium*, или способность пептида/белка вызывать иммунный ответ, прежде всего производство антител.

Таким образом, предпочтительными вариантами последовательности являются функциональные варианты последовательности, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% референс-последовательности. Выражение «функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%» указанной последовательности, в контексте настоящего описания означает, что (I) вариант последовательности является функциональным, как указано в настоящем описании, и (II) чем больше % идентичности последовательности, тем более предпочтительным является вариант последовательности. Иными словами, выражение «функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей

мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%» указанной последовательности, означает прежде всего, что функциональный вариант последовательности обладает по меньшей мере 70%-ной идентичностью последовательности, предпочтительно по меньшей мере 75%-ной идентичностью последовательности, предпочтительно по меньшей мере 80%-ной идентичностью последовательности, более предпочтительно по меньшей мере 85%-ной идентичностью последовательности, более предпочтительно по меньшей мере 88%-ной идентичностью последовательности, еще более предпочтительно по меньшей мере 90%-ной идентичностью последовательности, еще более предпочтительно по меньшей мере 92%-ной идентичностью последовательности, еще более предпочтительно по меньшей мере 95%-ной идентичностью последовательности, еще более предпочтительно по меньшей мере 96%-ной идентичностью последовательности, особенно предпочтительно по меньшей мере 97%-ной идентичностью последовательности, особенно предпочтительно по меньшей мере 98%-ной идентичностью последовательности и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99%-ной идентичностью последовательности с соответствующей референс-последовательностью.

Идентичность последовательности, как правило, рассчитывают по отношению к полноразмерной референс-последовательности (т.е. последовательности, указанной в заявке). Процент идентичности, указанный в настоящем описании, можно определять, например, с помощью программы BLAST с использованием задаваемых по умолчанию параметров, определенных NCBI (Национальный центр биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) [матрица Blosum 62; штраф за открытие бреши = 11 и штраф за расширение бреши = 1].

«Вариант (нуклеотидной) последовательности» (т.е. «вариант последовательности» нуклеотидной последовательности) в контексте нуклеотидной последовательности имеет измененную последовательность, в которой один или несколько нуклеотидов в референс-последовательности удалены в результате делеции или заменены, или один или несколько

нуклеотидов встроены в последовательность нуклеотидной референс-последовательности. Нуклеотиды указаны в настоящем описании с помощью стандартного однобуквенного обозначения (А, С, G, или Т). Вследствие вырожденности генетического кода «вариант последовательности»

5 последовательности нуклеиновой кислоты (нуклеотидной последовательности) может либо приводить к изменению соответствующей аминокислотной референс-последовательности, т.е. к «варианту последовательности» соответствующей аминокислотной референс-последовательности, либо не приводить к указанному изменению. Предпочтительными вариантами
10 последовательности являются такие варианты (нуклеотидной) последовательности, которые не приводят к вариантам (аминокислотной) последовательности (молчащие мутации), но под объем изобретения подпадают также и другие немолчащие мутации, прежде всего мутантные нуклеотидные последовательности, которые приводят к аминокислотной последовательности,
15 которая идентична по меньшей мере на 70% референс-последовательности, предпочтительно идентична по меньшей мере на 80% референс-последовательности, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 90%, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно идентична по меньшей мере на 99% референс-
20 последовательности.

«Вариант аминокислотной последовательности» (т.е. «вариант последовательности» аминокислотной последовательности) в контексте аминокислотной последовательности имеет измененную последовательность, в которой одна или несколько аминокислот в референс-последовательности
25 удалены в результате делеции или замещены, или одна или несколько аминокислот одна или несколько аминокислот встроены в последовательность аминокислотной референс-последовательности. В результате изменения вариант аминокислотной последовательности имеет аминокислотную последовательность, которая идентична по меньшей мере на 70% референс-
30 последовательности, предпочтительно идентична по меньшей мере на 80% референс-последовательности, более предпочтительно идентична по меньшей мере на 90%, еще более предпочтительно идентична по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно идентична по меньшей мере на 99% референс-

последовательности. Варианты последовательности, которые идентичны по меньшей мере на 90%, имеют не более 10 изменений, т.е. любой комбинации делеций, инсерций или замен, на 100 аминокислот референс-последовательности.

- 5 В контексте пептидов/белков «линейная последовательность» или «последовательность» представляет собой порядок расположения аминокислот в пептиде/белке в направлении от аминоконца к карбоксильному концу, при котором остатки, соседствующие друг с другом в последовательности, являются смежными (расположены непрерывно) в первичной структуре пептида/белка.
- 10 Хотя допустимо, чтобы в «варианте последовательности» присутствовали неконсервативные аминокислотные замены, предпочтительно, чтобы замены в «варианте последовательности» представляли собой консервативные аминокислотные замены, при которых заменяющая аминокислота имеет структурные и/или химические свойства, сходные со свойствами
- 15 соответствующей заменяемой аминокислоты (т.е. аминокислотой в исходной последовательности, в которой осуществляют замены). Например, консервативные аминокислотные замены включают замену одной алифатической или гидрофобной аминокислоты, например, аланина, валина, лейцина и изолейцина, на другую; замену одной содержащей гидроксильную
- 20 группу аминокислоты, например, серина и треонина, на другую; замену одного кислого остатка, например, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты, на другой; замену одного содержащего амид остатка, например, аспарагина и глутамина, на другой; замену одного ароматического остатка, например, фенилаланина и тирозина, на другой; замену одного основного остатка,
- 25 например, лизина, аргинина и гистидина, на другой; и замену одной малой аминокислоты, например, аланина, серина, треонина, метионина и глицина, на другую.

- Инсерции в аминокислотную последовательность включают amino- и/или карбоксиконцевые слияния, длина которых составляет от одного остатка до
- 30 полипептидов, содержащих сто или большее количество остатков, а также инсерции во внутреннюю область последовательности одного или нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых инсерций включают слияние

репортерной молекулы или фермента с N- или C-концом аминокислотной последовательности.

Важно отметить, что варианты последовательности, как правило, представляют собой функциональные варианты последовательности, т.е.

5 изменения в вариантах последовательности не устраняют функциональность, присущую соответствующей референс-последовательности, указанной выше. Руководство по определению того, какие нуклеотиды и аминокислотные остатки соответственно можно заменять, встраивать или удалять посредством делеции без устранения указанной функциональности, можно получить с использованием
10 компьютерных программ, хорошо известных в данной области.

В контексте настоящего описания, нуклеотидная последовательность или аминокислотная последовательность, «полученная из» указанной нуклеиновой кислоты, пептида, полипептида или белка, относится к происхождению нуклеиновой кислоты, пептида, полипептида или белка. Предпочтительно
15 нуклеотидная последовательность или аминокислотная последовательность, полученная из конкретной последовательности, имеет аминокислотную последовательность, практически идентичную последовательности или ее части, из которой она получена, где выражение «практически идентичная» включает варианты последовательности, указанные выше. Предпочтительно нуклеотидная
20 последовательность или аминокислотная последовательность, полученная из конкретного пептида или белка, получена из соответствующего домена в конкретном пептиде или белке. При этом понятие «соответствующий» относится, прежде всего, к одной и той же функциональности. Например, «внеклеточный домен» соответствует другому «внеклеточному домену» (другого
25 белка) или «трансмембранный домен» соответствует другому «трансмембранному домену» (другого белка). Таким образом, обычный специалист в данной области легко может определить «соответствующие» части пептидов, белков и нуклеиновых кислот. Аналогичным образом обычный специалист в данной области, как правило, легко может определить последовательности,
30 «полученные» из другой последовательности, по присутствию их источника в последовательности.

Предпочтительно, нуклеотидная последовательность или аминокислотная последовательность, получена из другой нуклеиновой кислоты, другого пептида,

полипептида или белка может быть идентичной исходной нуклеиновой кислоте, исходному пептиду, полипептиду или белку (из которой/которого она получена).

Однако, нуклеотидная последовательность или аминокислотная

последовательность, полученная из другой нуклеиновой кислоты, другого

5 пептида, полипептида или белка, может иметь также одну или несколько

мутаций по сравнению с исходной нуклеиновой кислотой, исходным пептидом,

полипептидом или белком (из которой/которого она получена), прежде всего

нуклеотидная последовательность или аминокислотная последовательность,

полученная из другой нуклеиновой кислоты, другого пептида, полипептида или

10 белка, может представлять собой указанный выше функциональный вариант

последовательности исходной нуклеиновой кислоты, исходного пептида,

полипептида или белка (из которой/которого она получена). Например, в

пептиде/белке один или несколько аминокислотных остатков могут быть

заменены на другие аминокислотные остатки или могут иметь место инсерции

15 или делеции одного или нескольких аминокислотных остатков.

В контексте настоящего описания, понятие «мутация» относится к

изменению в нуклеотидной последовательности и/или в аминокислотной

последовательности по сравнению с референс-последовательностью, например,

соответствующей геномной последовательностью. Мутация, например, по

20 сравнению с геномной последовательностью, может представлять собой,

например, (встречающуюся в естественных условиях) соматическую мутацию,

спонтанную мутацию, индуцированную мутацию, например, индуцированную

ферментами, химическими средствами или облучением, или мутацию,

полученную с помощью сайт-направленного мутагенеза (с помощью методов

25 молекулярной биологии, позволяющих осуществлять специфические и

преднамеренные изменения в нуклеотидной последовательности и/или в

аминокислотной последовательности). Так, понятия «мутация» или

«мутирование» следует понимать также как включающие физическое

осуществление мутации, например, в нуклеотидной последовательности или в

30 аминокислотной последовательности. Мутация включает замену, делецию и

инсерцию одного или нескольких нуклеотидов или аминокислот, а также

инверсию нескольких последовательно расположенных нуклеотидов или

аминокислот. Для осуществления мутации в аминокислотной

последовательности, предпочтительно мутацию можно интродуцировать в нуклеотидную последовательность, кодирующую указанную аминокислотную последовательность, для экспрессии (рекомбинантного) мутантного полипептида. Мутацию можно осуществлять, например, путем изменения, например, с помощью сайт-направленного мутагенеза, кодона молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующего одну аминокислоту, для получения кодона, кодирующего другую аминокислоту, или путем синтеза варианта последовательности, например, зная нуклеотидную последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, создавая путем синтеза молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую вариант полипептида, избегая необходимости осуществлять мутацию одного или нескольких нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты.

В тексте настоящей заявки процитированы несколько документов. Каждый из процитированных выше или ниже в настоящем описании документов (включая все патенты, заявки на патент, научные публикации спецификации производителей, инструкции и т.д.) полностью включен в настоящее описание в качестве ссылки. Ничто из представленного в настоящем описании не следует рассматривать как допущение того, что изобретение не может претендовать на такое описание в силу предшествующего изобретения.

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами и реагентами, указанными в настоящем описании, поскольку они могут варьироваться. Следует понимать также, что применяемая в настоящем описании терминология служит только для цели описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не направлена на ограничение объема настоящего изобретения, который ограничен только прилагаемой формулой изобретения. Если не указано иное, то все технические и научные понятия, использованные в настоящем описании, имеют те же самые значения, которые известны обычному специалисту в данной области

Настоящее изобретение основано, среди прочего, на неожиданном обнаружении антител, обладающих очень большой эффективностью связывания с малярийным циркумспорозитным белком (CSP). В частности, неожиданно было установлено, что указанные антитела связываются с эпитопом на

малярийном циркумспороzoитном белке, который расположен в/простирается на область стыка между N-концом и NANP-повторами вблизи функционально важной области I. Важно отметить, что эта область не включена в только что разрешенную в настоящее время противомаларийную вакцину RTS,S/AS01.

5 Пептид, содержащий или состоящий из аминокислоты, представленной в SEQ ID NO: 1

Первым объектом настоящего изобретения является пептид, содержащий или состоящий из аминокислоты, представленной в SEQ ID NO: 1:

NPDP

10 [SEQ ID NO: 1]

Этот мотив можно обнаружить в циркумспороzoитном белке плазмодия в области, расположенной между областью I (в направлении к С-концу) и NANP-повторами (в направлении к N-концу). Неожиданно было установлено, что антитела, связывающиеся с этим мотивом, представленным в SEQ ID NO: 1, 15 обладают очень большой эффективностью и значительно снижают паразитарную нагрузку в печени (спороzoиты плазмодия) *in vivo*, что свидетельствует о способности таких антител эффективно ингибировать (I) инвазию спороzoитов и (II) размножение паразитов на печеночной стадии *in vivo*. Поскольку пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, обладает способностью вызывать 20 образование таких эффективных антител, то его можно применять, например, для создания эффективной вакцины против малярии, которая приводит к ингибированию (I) инвазии спороzoитов и (II) размножения паразитов на печеночной стадии *in vivo*. Тем самым можно не только предупреждать и/или лечить заболевание у индивидуума, но также ингибировать распространение 25 заболевания в популяции.

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 2–5, предпочтительно пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5.

30 Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2:

NPDPN

[SEQ ID NO: 2]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,
5 представленной в SEQ ID NO: 3:

NPDPNA

[SEQ ID NO: 3]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,
10 представленной в SEQ ID NO: 4:

NPDPNAN

[SEQ ID NO: 4]

Более предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в
15 SEQ ID NO: 5:

NPDPNANP

[SEQ ID NO: 5]

Такой пептид, представленный в SEQ ID NO: 5, содержит в дополнение к
мотиву, представленному в SEQ ID NO: 1, первую «NANP»-последовательность
20 (т.е. самую N-концевую часть NANP-повторов).

Кроме того, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно может содержать или состоять из аминокислотной
последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 6–22.

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
25 предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,
представленной в SEQ ID NO: 6:

NPDPNANPN

[SEQ ID NO: 6]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
30 предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,
представленной в SEQ ID NO: 7:

GNPDPNANP

[SEQ ID NO: 7]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 8:

GNPDPNANPN

5 [SEQ ID NO: 8]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 9:

DGNPDPNANP

10 [SEQ ID NO: 9]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 10:

NPDPNANPNK

15 [SEQ ID NO: 10]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 11:

DGNPDPNANPN

20 [SEQ ID NO: 11]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 12:

GNPDPNANPNK

25 [SEQ ID NO: 12]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13:

DGNPDPNANPNK

30 [SEQ ID NO: 13]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 14:

ADGNPDPNANPN

[SEQ ID NO: 14]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

5 представленной в SEQ ID NO: 15:

QPADGNPDPNANPNK

[SEQ ID NO: 15]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

10 представленной в SEQ ID NO: 16:

ADGNPDPNANPNK

[SEQ ID NO: 16]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

15 представленной в SEQ ID NO: 17:

PADGNPDPNANPNK

[SEQ ID NO: 17]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

20 представленной в SEQ ID NO: 18:

ADGNPDPNANPNKN

[SEQ ID NO: 18]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

25 представленной в SEQ ID NO: 19:

PADGNPDPNANPNKN

[SEQ ID NO: 19]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности,

30 представленной в SEQ ID NO: 20:

QPADGNPDPNANPNKN

[SEQ ID NO: 20]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 21:

PADGNPDPNANPNKNN

5 [SEQ ID NO: 21]

Например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 22:

QPADGNPDPNANPNKNN

10 [SEQ ID NO: 22]

Более предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 23 или идентичной по меньшей мере на 72%, предпочтительно по меньшей мере на 77%, более предпочтительно по меньшей мере на 83%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 88%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 94% последовательности, представленной в SEQ ID NO: 23.

KQPADGNPDPNANPNKNN

[SEQ ID NO: 23]

В целом, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно состоит из фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP), более предпочтительно из фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum*, или предпочтительно является идентичным по меньшей мере на 70%, предпочтительно по меньшей мере на 80%, более предпочтительно по меньшей мере на 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 95%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98% фрагменту циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (по всей длине пептида, предлагаемого в настоящем изобретении), более предпочтительно фрагменту циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum* (по всей длине пептида, предлагаемого в настоящем изобретении). Иными словами, пептид предпочтительно состоит либо из фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP), более предпочтительно фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum*, либо из (функционального) варианта его последовательности, указанного в настоящем описании. Это означает, что наиболее предпочтительный пептид (I)

содержит «коровый» мотив, представленный в любой из SEQ ID NO: 1–23, указанных выше, где наиболее предпочтительными являются коровые мотивы, представленные в SEQ ID NO: 1 или 5, и (II) «вне» корового мотива пептид все еще представляет собой вариант последовательности CSP, указанный в

5 настоящем описании. Для этой цели идентичность последовательности рассчитывают по полной длине пептида в сравнении с (соответствующим) фрагментом CSP, служащим в качестве референс-последовательности. Предпочтительная референс-последовательность CSP представляет собой аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24.

10 Следовательно, фрагмент циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (указанный выше) предпочтительно представляет собой фрагмент SEQ ID NO: 24. Фрагмент циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum*, указанный выше, предпочтительно состоит по меньшей мере из 8 или 10 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 15 аминокислот, предпочтительно по

15 меньшей мере из 20 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 25 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 30 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 40 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 50 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 75 аминокислот, еще более

20 предпочтительно по меньшей мере из 100 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 150 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 200 аминокислот, наиболее предпочтительно по меньшей мере из 300 аминокислот.

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, состоит

25 не более чем из 380 аминокислот, предпочтительно не более чем из 350 аминокислот, предпочтительно не более чем из 320 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 300 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 275 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 250 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 225 аминокислот, еще

30 более предпочтительно не более чем из 200 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 200 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 175 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 150 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 125 аминокислот,

еще более предпочтительно не более чем из 100 аминокислот, прежде всего предпочтительно не более чем из 75 аминокислот, и наиболее предпочтительно не более чем из 50 аминокислот.

Более предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении,
5 состоит из 4-380 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-350 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-300 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-250 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-200 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-150 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-100
10 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 6-80 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 7-70 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 8-60 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 9-50 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 10-40 аминокислот, еще более
15 предпочтительно пептид состоит из 11-30 аминокислот, наиболее предпочтительно пептид состоит из 12-25 аминокислот.

Пептид по одному из предыдущих пунктов представляет собой рекомбинантный пептид. Рекомбинантный пептид представляет собой пептид, который не встречается в естественных условиях. Например, пептид может быть
20 модифицированным, как указано в настоящем описании, так что полученный в результате этого модифицированный пептид представляет собой пептид, который не встречается в естественных условиях. Это может быть достигнуто либо путем не встречающейся в естественных условиях (или синтетической) модификации, либо путем модификации, которая встречается в естественных
25 условиях, но не встречается в пептиде, предлагаемом в настоящем изобретении. В альтернативном варианте или дополнительно рекомбинантный пептид может отличаться также по своей длине от пептидов, встречающихся в естественных условиях.

Кроме того, пептид предпочтительно включает одну или несколько
30 мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго одну или (II) одну или несколько мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом

циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго две или (II) две или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP).

- 5 Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго три или (II) три или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго четыре или (II) четыре или большее
- 10 количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго пять или (II) пять или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно
- 15 также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго шесть или (II) шесть или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго семь или (II) семь или большее количество
- 20 мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго восемь или (II) восемь или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP).
- 25 Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго девять или (II) девять или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго десять или (II) десять или большее
- 30 количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго одиннадцать или (II) одиннадцать или большее количество мутаций по сравнению с

соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго двенадцать или (II) двенадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго тринадцать или (II) тринадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго четырнадцать или (II) четырнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго пятнадцать или (II) пятнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго шестнадцать или (II) шестнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго семнадцать или (II) семнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго восемнадцать или (II) восемнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго девятнадцать или (II) девятнадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP). Предпочтительно также, когда пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) строго двадцать или (II) двадцать или большее количество мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP).

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит 1, 2, 3, 4, или 5 мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом циркумспороzoитного белка *Plasmodium* (CSP), более предпочтительно по сравнению с соответствующим референс-фрагментом SEQ ID NO: 24.

Пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно предназначен для применения для предупреждения и/или лечения малярии, как указано в настоящем описании. Иными словами, предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, применяют для приготовления лекарственного средства, предпочтительно предназначенного для предупреждения и/или лечения малярии, как указано в настоящем описании.

Белок, содержащий пептид, предлагаемый в изобретении, вирусоподобная частица и белковая наночастица

Другим объектом настоящего изобретения является белок, содержащий пептид, предлагаемый в настоящем изобретении. Следовательно, белок может состоять из пептида, предлагаемого в настоящем изобретении. Однако, предпочтительно, когда белок содержит (I) пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, и (II) дополнительную аминокислотную последовательность, предпочтительно придающую синергетическую функциональность и/или дополнительную функциональность белку. Иными словами, такая дополнительная аминокислотная последовательность предпочтительно может придавать функциональность в дополнение к функциональности пептида (как иммуногена/антигена), которая предпочтительно является синергетической по отношению к функциональности пептида (как иммуногена/антигена). Примеры таких функциональностей включают (но, не ограничиваясь только ими) (I) таргетирование, например, описанное ниже, и (II) иммуногенность, например, описанную ниже.

Для этой цели белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой слитый белок. Слитые белки, как правило, содержат две или большее количество различных функциональностей. Следовательно, слитые белки, как правило, содержат «части» из различных источников, например, слитый белок содержит различные белки/пептиды, кодируемые по меньшей мере двумя различными генами или частями

(различных) генов. Следовательно, слитые белки можно называть также «химерными белками». Хотя слитые белки, в целом, могут встречаться в естественных условиях, например, в том случае, когда сложная мутация, такая как хромосомная транслокация, tandemная дупликация или ретротранспозиция, приводит к созданию новой кодирующей последовательности, содержащей части кодирующих последовательностей из двух различных генов (например, в раковых клетках), предпочтительными являются рекомбинантные слитые белки (которые не встречаются в естественных условиях). Рекомбинантные слитые белки не встречаются в естественных условиях в такой комбинации.

Например, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может содержать – в дополнении к пептиду, предлагаемому в настоящем изобретении, HBsAg или фрагмент HBsAg. HBsAg представляет собой поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV).

Вирус гепатита В (HBV) состоит из (I) оболочки, содержащей три родственных поверхностных белка (поверхностный антиген вируса гепатита В, HBsAg) и липид, и (II) икосаэдрального нуклеокапсида, включающего вирусную геномную ДНК и ДНК-полимеразу. Капсид HBV образуется в цитозоле инфицированной клетки при упаковке комплекса репликации прегеномной РНК и приобретает способность к размножению в процессе синтеза вирусной геномной ДНК путем обратной транскрипции прегенома в полости частицы. Три оболочечных белка HBV S-HBsAg, M-HBsAg и L-HBsAg образуют сложную трансмембранную укладку в эндоплазматическом ретикулуме и образуют сшитые дисульфидами гомо- и гетеродимеры.

«Фрагмент» HbsAg, как правило, состоит по меньшей мере из 5, предпочтительно по меньшей мере из 10 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 15 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 20 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 25 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 30 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 40 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 50 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 75 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 100 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 150 аминокислот, наиболее

предпочтительно по меньшей мере из 200 аминокислот. Иными словами, более длинный фрагмент является более предпочтительным.

Например, фрагмент HBsAg может содержать по меньшей мере область петли антигена HBsAg. Оболочка вируса гепатита В содержит три «оболочечных

5 белка HBV» (известных также как «HbsAg», «поверхностный антиген вируса гепатита В»): S-белок («малый», который обозначают также как S-HBsAg), М-белок («средний», который обозначают также как М-HBsAg) и L-белок («большой», который обозначают также как L-HBsAg). S-HBsAg, М-HBsAg и L-HBsAg обладают одним и тем же С-концевым сегментом (который обозначают

10 также как «S-домен», состоящий из 226 аминокислот), который соответствует S-белку (S-HBsAg) и который имеет решающее значение для сборки и инфективности вируса. S-HBsAg, М-HBsAg и L-HBsAg синтезируются в эндоплазматическом ретикулуле (ER), подвергаются сборке и секретируются в виде частиц посредством аппарата Гольджи. S-домен содержит четыре

15 предсказанных трансмембранных (ТМ) домена, при этом как N-конец, так и С-конец S-домена, оба, выходят в полость. Трансмембранные домены ТМ1 и ТМ2, оба являются необходимыми для котрансляционной интеграции белка в мембрану ER, а трансмембранные домены ТМ3 и ТМ4 расположены в С-концевой трети S-домена. «Область антигенной петли» HBsAg расположена

20 между предсказанными трансмембранными доменами ТМ3 и ТМ4 S-домена HBsAg, при этом область антигенной петли содержит аминокислоты 101–172 S-домена, который содержит в общей сложности 226 аминокислот (Salisse J. и Sureau C., Journal of Virology 83, 2009, сс. 9321-9328). Важно отметить, что основная часть инфективности обусловлена областью антигенной петли

25 оболочечных белков HBV. В частности, остатки в положениях между 119 и 125 HbsAg, содержащие мотив СХХС, который, как было продемонстрировано, представляет собой последовательность, наиболее важную с точки зрения инфективности HBV и HDV (Jaoude G.A., Sureau C., Journal of Virology, 79, 2005, сс. 10460–10466).

30 Предпочтительно белок, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит S-домен HBsAg или вариант его последовательности, указанный в настоящем описании. Более предпочтительно белок, предлагаемый в настоящем

изобретении, содержит SEQ ID NO: 319 или вариант этой последовательности, указанный в настоящем описании:

MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQS
PTSNHSPTSCPPTCPGYRWMCLRRFIIFLLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPG
5 SSTTSTGPCRTCMTTAQGTSMYPSCCCTKPSDGNCTCIPISSWAFGKFLWEWA
SARFSWLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFC
LWVYI

(SEQ ID NO: 319)

10 SEQ ID NO: 319 является примером аминокислотной последовательности S-домена HBsAg.

Предпочтительно белок, предлагаемый в настоящем изобретении, дополнительно содержит таргетизирующий фрагмент, такой как таргетизирующий пептид. В целом, таргетизирующий пептид представляет собой пептидную цепь, которая обеспечивает транспорт белка к конкретному локусу, например, к
15 конкретному типу клетки, в клетки или к конкретной области в клетке, включая ядра, митохондрии, эндоплазматический ретикулум (ER), хлоропласт, апопласт, пероксисому и плазматическую мембрану. Таргетизирующие пептиды могут необязательно отщепляться от белка, например, с помощью сигнальных пептидаз, после транспортирования белков к требуемому локусу.

20 Предпочтительные таргетизирующие пептиды включают антитела и их фрагменты, такие как scFV. Например, указанные антитела или фрагменты антител могут быть направлены к поверхностным молекулам конкретных типов клеток.

Например, таргетизирующий пептид может состоять не более чем из 1000 аминокислот, предпочтительно не более чем из 500 аминокислот, более
25 предпочтительно не более чем из 200 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 100 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 80 аминокислот, особенно предпочтительно не более чем из 70 аминокислот и наиболее предпочтительно не более чем из 50 аминокислот. Например, таргетизирующий пептид может состоять из 3-70 аминокислот.

30 Предпочтительно таргетизирующий фрагмент, прежде всего таргетизирующий пептид, направляет белок, предлагаемый в настоящем изобретении, к конкретному типу клеток. Более предпочтительно таргетизирующий фрагмент, прежде всего таргетизирующий пептид, направляет белок, предлагаемый в

настоящем изобретении, к антигенпрезентирующим клеткам, таким как дендритные клетки. Антигенпрезентирующая клетка (АРС), как правило, экспонирует на своей поверхности антиген в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС); это процесс известен как «презентация антигена». Т-клетки могут распознавать эти комплексы с помощью их Т-клеточных рецепторов (TCR). Таким образом, АРС процессируют антигены и презентуют их Т-клеткам. Антигенпрезентирующие клетки имеют решающее значение для эффективного адаптивного иммунного ответа, поскольку функционирование как цитотоксических, так и хелперных Т-клеток зависит от АРС. Презентация антигена определяет специфичность адаптивного иммунитета и может принимать участие в иммунных ответах, как против внутриклеточных, так и внеклеточных патогенов.

Предпочтительно являющиеся мишенями АРС представляют собой профессиональные АРС. Профессиональные клетки специализируются на презентации антигена Т-клеткам и являются очень эффективными в отношении интернализации антигенов, например, путем фагоцитоза (макрофаги и дендритные клетки) или путем опосредуемого рецептором эндоцитоза (В-клетки), процессируя антиген с образованием пептидных фрагментов и затем экспонируя указанные пептиды, связанные с молекулой ГКГС класса II, на их мембране. Предпочтительные являющиеся мишенями АРС включают макрофаги, В-клетки и дендритные клетки.

Наиболее предпочтительно являющаяся мишенью АРС представляет собой дендритную клетку (DC). Дендритные клетки имеют наиболее широкий диапазон презентации антигенов и необходимы для активации наивных Т-клеток. DC презентуют антиген как хелперным, так и цитотоксическим Т-клеткам. Они могут осуществлять также перекрестную презентацию, процесс, посредством которого они презентуют экзогенный антиген на молекулах ГКГС класса I цитотоксическим Т-клеткам. Перекрестная презентация требуется для обеспечения активации указанных Т-клеток. Дендритные клетки могут распознаваться таргетирующим фрагментом, таким как таргетирующий пептид, с помощью их специфических рецепторов, включая DEC-205, Clec9A и Clec12A.

Предпочтительно мишенью таргетирующего фрагмента, прежде всего таргетирующего пептида, является DEC-205. DEC-205 представляет собой белок

типа I клеточной поверхности, экспрессируемый дендритными клетками (DC). Таргетирование DEC-205 можно осуществлять с помощью антител к DEC-205 или их фрагментов, таких как анти-DEC-205scFv, например, описанный у Birkholz K. и др., Blood 116(13), 2010, сс. 2277-2285 (однако с использованием пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, в качестве антигена/эпитопа).

Предпочтительно также мишенью таргетирующего фрагмента, прежде всего таргетирующего пептида, является Clec9A. Clec9A относится к группе V рецептора, подобного лектину C-типа (CTLR), который функционирует в качестве рецептора активации и экспрессируется на клетках миелоидной линии дифференцировки. У человека этой рецептор избирательно экспрессируется миелоидными дендритными BDCA3(+)-клетками (mDC), которые, как предполагается, являются основными человеческими перекрестно презентующими mDC и могут представлять собой человеческий гомолог мышинных CD8(+) DC. Таргетирование Clec9A можно осуществлять с помощью антител к Clec9A или их фрагментов, например, описанных у Huysamen C. и др., J. Biol. Chem. 283(24), 2008, сс. 16693-16701 или у Schreibelt G. и др., Blood 119(10), 2012, сс. 2284-2292.

Предпочтительно мишенью таргетирующего фрагмента, прежде всего таргетирующего пептида, является Clec12A. Clec12A (известный также как CD371 DCAL-2, MICL или CLL-1) представляет собой имеющий молекулярную массу 30 кДа трансмембранный белок типа II с внеклеточными лектиновыми доменами C-типа, который принадлежит к C-типу семейства лектинов. Таргетирование Clec12A можно осуществлять с помощью антител к Clec12A или их фрагментов, например описанных у Hutten T.J.A. и др., J. Immunol. 197 (7), 2016, сс. 2715-2725.

Таким образом, предпочтительно, чтобы мишенью таргетирующего фрагмента, прежде всего таргетирующего пептида, являлись DEC-205, Clec9A и/или Clec12A. Таким образом, белок, как правило, переносится к дендритным клеткам, которые могут процессировать белок и презентировать антиген/иммуноген, такой как пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, для того, чтобы запускать иммунный ответ.

Предпочтительно также, чтобы таргетирующий фрагмент, прежде всего таргетирующий пептид, обеспечивал направленный перенос белка к

гепатоцитам. Для этого таргетирующий фрагмент, прежде всего таргетирующий пептид, может содержать, например, антитело или его фрагмент, направленное/направленный против любой специфической для поверхности гепатоцита молекулы.

5 Предпочтительно также, чтобы таргетирующий фрагмент, прежде всего таргетирующий пептид, содержал N-концевую область циркумспороzoитного белка *Plasmodium*, прежде всего циркумспороzoитного белка *Plasmodium falciparum*. В этом контексте N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* может представлять собой любой фрагмент N-конца CSP (где «N-
10 конец CSP» простирается вплоть до центральной области повтора /область NANP-повтора CSP; т.е. понятие «N-конец CSP» относится ко всем аминокислотам N-концевой центральной области повтора /области NANP-повтора CSP), или вариант указанной последовательности, представленный в настоящем описании. Фрагмент N-конца CSP, как правило, состоит по меньшей
15 мере из 3 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 5 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 8 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 10 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 12 аминокислот, особенно предпочтительно по меньшей мере из 15 аминокислот и наиболее
20 предпочтительно по меньшей мере из 20 аминокислот. Предпочтительные фрагменты и варианты их последовательностей обеспечивают направленный перенос к гепатоцитам. Предпочтительный пример «N-конца CSP» представлен в SEQ ID NO: 320:

MMRKLAISVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEM
25 NYYGKQENWYSLKKNRSLGENDDGNNEDNEKLRKPKHKKLKQPADGNPDP
(SEQ ID NO: 320)

Особенно предпочтительно N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из области I CSP, таким образом, в частности, N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium*
30 содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 25.

Предпочтительно также N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ

ID NO: 321 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

KKLKQPA

(SEQ ID NO: 321)

- 5 Предпочтительно также N-концевая область циркумспорозойтного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 322 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

HKCLKQPAD

10 (SEQ ID NO: 322)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспорозойтного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 323 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

15 KHKCLKQPADG

(SEQ ID NO: 323)

Кроме того, N-концевая область циркумспорозойтного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 324 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

20 KHKCLKQP

(SEQ ID NO: 324)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспорозойтного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 325 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

25 RKPKHKCLKQP

(SEQ ID NO: 325)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспорозойтного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 326 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

30 PKHKCLKQPADGN

(SEQ ID NO: 326)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 327 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

KPKHKKLLKQPADGNP

(SEQ ID NO: 327)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 328 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

RKPKHKKLLKQPADGNPD

(SEQ ID NO: 328)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 329 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

NEKLRKPKHKKLLKQP

(SEQ ID NO: 329)

Предпочтительно также N-концевая область циркумспороzoитного белка *Plasmodium* содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 330 или варианта указанной последовательности, представленного в настоящем описании:

NEKLRKPKHKKLLKQPADG

(SEQ ID NO: 330)

Предпочтительно белок, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит также иммуногенный пептид. В целом, иммуногенный пептид повышает иммуногенность пептида, предлагаемого в настоящем изобретении. Для этого иммуногенный пептид сам должен являться иммуногенным, т.е. обладать способностью вызывать иммунный ответ. Например, иммуногенный пептид может содержать антиген/иммуноген, отличный от пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, такой как HBsAg, описанный выше. В данной области известно много иммуногенных пептидов. Кроме того, специалисту в данной

области хорошо известно как создавать иммуногенные пептиды, например, согласно методу, описанному у Flower D.R., *Designing immunogenic peptides*, *Nature Chemical Biology* 9(12), 2013, сс. 749–753.

Белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может дополнительно
5 содержать линкерные последовательности, известные в данной области, например «GS-линкеры».

Белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно состоит по меньшей мере из 20 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 50
10 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере и 60 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 70 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 80 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 90 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 100
аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 150 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 200 аминокислот, еще более
15 предпочтительно по меньшей мере из 250 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 300 аминокислот, наиболее предпочтительно по меньшей мере из 350 или по меньшей мере из 400 аминокислот.

Следующим объектом настоящего изобретения является также
20 вирусоподобная частица, которая содержит указанный в настоящем описании пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или указанный в настоящем описании белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

В контексте настоящего описания понятие «вирусоподобная частица» (которую обозначают также как «VLP») относится, прежде всего, к
25 нереплицирующейся вирусной оболочке, полученной из любого из нескольких вирусов. VLP, как правило, состоят из одного или нескольких вирусных белков, таких как (но не ограничиваясь только ими) белки, относящиеся к белкам капсида, покрытия, оболочки, поверхности и/или конверта вируса, или из образующих частицы полипептидов, полученных из указанных белков. VLP
30 могут образовываться спонтанно после рекомбинантной экспрессии белка в соответствующей экспрессионной системе. Методы получения конкретных VLP известны в данной области. Присутствие VLP после рекомбинантной экспрессии вирусных белков можно определять общепринятыми методиками, известными в

данной области, такими как электронная микроскопия, биофизическая характеристика и т.п.. Кроме того, VLP можно выделять с помощью известных методик, например, центрифугирования в градиенте плотности, и идентифицировать по характеристическому бэндингу плотности (см., например, Baker и др. Biophys. J. 60, 1991, сс. 1445-1456; и Hagensee и др. J. Viral. 68, 1994, сс. 4503-4505; Vincente, J Invertebr Pathol., 2011; Schneider-Ohrum и Ross, Curr. Top. Microbial. Immunol., 354, 2012, с. 53073).

Например, если HBsAg или другой вирусный белок присутствует в достаточных концентрациях, то сборка вирусоподобной частицы происходит спонтанно без ДНК, что приводит к образованию неинфекционной иммуногенной конструкции. Совместное введение позволяет активировать иммунную систему и повышать гуморальный ответ на пептид, предлагаемый в настоящем изобретении.

Таким образом, вирусоподобная частица, которая содержит представленный в настоящем описании пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой прежде всего вирусоподобную частицу (VLP), которая включает пептид или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, который содержит SEQ ID NO: 1. Предпочтительные варианты VLP, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, соответствует предпочтительным вариантам пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, или белка, предлагаемого в настоящем изобретении.

В целом, в VLP отсутствуют вирусные компоненты, которые требуются для репликации вируса, и поэтому они представляют собой в значительной степени ослабленную форму вируса. VLP может экспонировать полипептид (например, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении), который обладает способностью вызывать иммунный ответ на *Plasmodium* при введении индивидууму. Вирусоподобные частицы и методы их получения известны и доступны обычному специалисту в данной области, и известно, что VLP образуют вирусные белки из нескольких вирусов, включая вирус папилломы человека HIV (Kang и др., Biol. Chem. 380, 1999, сс. 353-364), вирус леса Семлики (Notka и др., Biol. Chem. 380, 1999, сс. 341-352),

вирус полиомы человека (Goldmann и др., J. Virol. 73, 1999, сс. 4465-4469), ротавирус (Jiang и др., Vaccine 17, 1999, сс. 1005-1013), парвовирус (Casal, Biotechnology and Applied Biochemistry, т. 29, часть 2, 1999, сс.141-150)), парвовирус собак (Hurtado и др., J. Virol. 70, 1996, сс. 5422-5429), вирус гепатита Е (Li и др., J. Virol. 71, 35, 1997, сс. 7207-7213) и вирус болезни Ньюкасла.

Например, химерная VLP, содержащая пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, может представлять собой VLP на основе HBsAg. Формирование указанных VLP можно обнаруживать с помощью любого пригодного метода. Примеры пригодных методов, известных в данной области для обнаружения VLP в среде, включают, например, методы электронной микроскопии, динамического рассеяния света (DLS), избирательного хроматографического разделения (например, разделение VLP с помощью ионообменной хроматографии, хроматографии гидрофобного взаимодействия и/или гелевой фильтрации) и центрифугирования в градиенте плотности.

Следующим объектом настоящего изобретения является также белковая наночастица, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

В контексте настоящего описания понятие «белковая наночастица» относится прежде всего к состоящей из нескольких субъединиц имеющей полиэдрическую форму структуре на основе белка. Каждая из субъединиц состоит из белков или полипептидов (например, гликозилированного полипептида) и необязательно одного или нескольких следующих компонентов: нуклеиновые кислоты, простетические группы, органические и неорганические соединения. Примеры белковых наночастиц включают (но, не ограничиваясь только ими) наночастицы на основе ферритина (см., например, Zhang, Y. Int. J. Mol. Sci., 12, 2011, сс. 5406-5421, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки), наночастицы на основе инкапсулина (см. например, Sutter и др., Nature Struct. and Mol. Biol., 15, 2008, сс. 939-947, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки), наночастицы на основе оксигеназы/редуктазы серы (SOR) (см., например, Urich и др., Science, 311, 2006, сс. 996-1000, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки), наночастицы на основе люмазинсинтазы (см., например, Zhang и др., J. Mol. Biol., 306, 2001, сс. 1099-1114) или наночастицы на основе

пируватдегидрогеназы (см., например, Izard и др., PNAS 96, 1999, сс. 1240-1245, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки). Ферритин, инкапсулин, SOR, люмазинсинтаза и пируватдегидрогеназа представляют собой мономерные белки, которые в результате самосборки образуют комплексы из

5 глобулярных белков, которые в некоторых случаях состоят из 24, 60, 24, 60 и 60 белковых субъединиц соответственно. Предпочтительно мономеры ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы связывают с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении, или с белком, предлагаемым в настоящем изобретении, при этом происходит их самосборка в белковую

10 наночастицу, презентирующую описанный антиген/эпитоп на своей поверхности, которую можно вводить индивидууму для стимуляции иммунного ответа на пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или на белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

Таким образом, белковая наночастица, которая содержит представленный в

15 настоящем описании иммуноген, предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой прежде всего белковую наночастицу, которая включает пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении. Предпочтительные варианты белковой наночастицы, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок,

20 предлагаемый в настоящем изобретении, соответствует предпочтительным вариантам пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, или белка, предлагаемого в настоящем изобретении.

Например, белковая наночастица может включать один или несколько любых пептидов, представленных в настоящем описании, при этом белковая

25 наночастица предпочтительно специфически связывается с представленным в настоящем описании антителом, предлагаемым в настоящем изобретении.

Примеры наночастиц включают (но, не ограничиваясь только ими) наночастицы на основе ферритина, наночастицы на основе инкапсулина и наночастицы на основе оксигеназы/редуктазы серы (SOR), которые состоят из

30 набора мономерных субъединиц, включающих белки ферритина, белки инкапсулина и белки SOR соответственно. Для конструирования белковых наночастиц, включающих пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, пептид, предлагаемый в

настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, как правило, соединяют с субъединицей белковой наночастицы (такой как субъединица белка ферритина, белка инкапсулина или белка SOR). В соответствующих условиях происходит самосборка слитого белка с
5 образованием наночастицы.

Таким образом, предпочтительно белковая наночастица представляет собой наночастицу на основе ферритина, наночастицу на основе инкапсулина, наночастицу на основе оксигеназы/редуктазы серы (SOR), наночастицу на основе люмазина или наночастицу на основе пируватдегидрогеназы. Более
10 предпочтительно белковая наночастица представляет собой ферритиновую наночастицу.

Ферритиновые наночастицы и их применение для целей иммунизации (например, для иммунизации против антигенов гриппа) известны в данной области (см., например, Kanekiyo и др., Nature, 499, 2013, сс. 102-106,
15 публикация полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки). Таким образом, предпочтительная белковая наночастица представляет собой ферритиновую наночастицу. Например, любой из описанных иммуногенов (прежде всего пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении) может быть связан с полипептидом
20 ферритина или гибридом различных полипептидов ферритина для конструирования ферритиновой белковой наночастицы. Таким образом, белковая наночастица, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой ферритиновую наночастицу.

25 Ферритин представляет собой глобулярный белок, обнаруженный у всех животных, бактерий и растений, и функцией которого прежде всего является контроль скорости формирования и локализации многоядерного $\text{Fe(III)}_2\text{O}_3$ посредством транспортировки гидратированных ионов железа и протонов в минерализованное ядро и из него. Глобулярная форма ферритина состоит из
30 мономерных субъединиц, представляющих собой полипептиды с молекулярной массой примерно 17-20 кДа. Пример последовательности одной из указанных мономерных субъединиц представлен в SEQ ID NO: 331:

Полипептид ферритина:

MLSKDIIKLLNEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTHSLDGAGLFLFDHAAEEYEH
AKKLIVFLNENNVPVQLTSISAPENHKFEGLTQIFQKAYEHEQHISESINNIVDHAI
KGKDHATFNFLQWYVAEQHEEEVLFKDILDKIELIGNENHGLYLADQYVKGIA
KSRKS

5 (SEQ ID NO: 331)

Глобулярная форма ферритина содержит 24 мономерных субъединичных
белка и имеет подобную капсиду структуру, имеющую 432 симметрии. Методы
создания ферритиновых наночастиц известны обычному специалисту в данной
области и представлены также в настоящем описании (см., например, Zhang, Int.
10 J. Mol. Sci., 12, 2011, сс. 5406-5421, публикация полностью включена в
настоящее описание в качестве ссылки).

Например, полипептид ферритина может представлять собой ферритин *E.*
coli, ферритин *Helicobacter pylori*, ферритин человеческой легкой цепи,
ферритин лягушки-быка или их гибрид, такой как гибридный ферритин *E. coli*-
15 человека, гибридный ферритин *E. coli*-лягушки-быка или гибридный ферритин
человека-лягушки-быка. Примеры аминокислотных последовательностей
полипептидов ферритина и нуклеотидных последовательностей, кодирующих
полипептиды ферритина, которые можно объединять с пептидом, предлагаемым
в настоящем изобретении, или белком, предлагаемым в настоящем изобретении,
20 можно обнаружить в GENBANK®, например, которые имеют коды доступа ZP
03085328, ZP 06990637, EJB64322.1, AAA35832, NP 000137 AAA49532,
AAA49525, AAA49524 и AAA49523, которые специально полностью включены в
настоящее описание в качестве ссылки, и которые доступны с 19 апреля 2017 г.
Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок,
25 предлагаемый в настоящем изобретении, связывают с белком ферритина,
который включает аминокислотную последовательность, идентичную по
меньшей мере на 80% (например, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
90%, по меньшей мере на 95% или по меньшей мере на 97%) аминокислотной
последовательности, представленной в SEQ ID NO: 331.

30 Предпочтительно полипептид ферритина представляет собой ферритин
Helicobacter pylori (например, полипептид ферритина, представленный в SEQ ID
NO: 331). Более предпочтительно полипептид ферритина включает замену
остатка цистеина в положении 31, такую как замена C31S, C31A или C31V.

Пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может быть связан с ферритином *Helicobacter pylori* (например, полипептидом ферритина, представленным в SEQ ID NO: 331), который предпочтительно дополнительно включает замену остатка цистеина в положении 31 полипептида ферритина, такую как замену C31S, C31A или C31V.

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может быть связан с полипептидом инкапсулина с образованием инкапсулиновой наночастицы. Таким образом, белковая наночастица, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой инкапсулиновую наночастицу. Белки инкапсулина представляют собой консервативное семейство бактериальных белков, известных также как линоцинподобные белки, которые образуют крупные наборы белков, которые функционируют в качестве минимального компартмента для упаковки ферментов. Структура инкапсулина состоит из мономерных субъединиц, которые представляют собой полипептиды, имеющие молекулярную массу примерно 30 кДа. Пример последовательности одной из указанных мономерных субъединиц представлен в SEQ ID NO: 332:

Полипептид инкапсулина:

MEFLKRSFAPLTEKQWQEIDNRAREIFKTQLYGRKFVDVEGPYGWEYAAHPLG
EVEVLSDENEVVKWGLRKSLPLIELRATFTLDLWELDNLERGKPNVDLSSLEET
VRKVAEFEDEVIFRGCEKSGVKGLLSFEERKIECGSTPKDLLLEAIVRALSIFSKDG
IEGPYTLVINTDRWINFLKEEAGHYPLEKRVEECLRGGKIITTPRIEDALVVSERG
GDFKLILGQDLSIGYEDREKDAVRLFITETFTFQVVNPEALILLKF
(SEQ ID NO: 332)

После получения происходит самосборка мономерных субъединиц в структуру глобулярного инкапсулина, включающую 60 мономерных субъединиц. Методы создания инкапсулиновых наночастиц известны обычному специалисту в данной области и представлены также в настоящем описании (см., например, Sutter и др., Nature Struct. and Mol. Biol., 15, 2008, сс. 939-947, публикация полностью включена в настоящее описание в качестве ссылки). В конкретных примерах полипептид инкапсулина представляет собой бактериальный инкапсулин, такой как инкапсулин *E. coli* или *Thermotoga maritima*.

Пример последовательности инкапсулина, которую можно объединять с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении, или белком, предлагаемым в настоящем изобретении, представлен в SEQ ID NO: 332.

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или
5 белок, предлагаемый в настоящем изобретении, можно связывать с полипептидом оксигеназы/редуктазы серы (SOR) с созданием наночастицы на основе SOR. Таким образом, белковая наночастица, содержащая пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой наночастицу на основе SOR.
10 Белки SOR представляют собой микробные белки (например, из термоацидофильной археобактерии *Acidianus ambivalens*), которые образуют наборы из 24 субъединиц белка. Методы создания наночастиц на основе SOR известны обычному специалисту в данной области (см., например, Ulrich и др., Science, 311, 2006, сс. 996-1000, публикация полностью включена в настоящее
15 описание в качестве ссылки).

Кроме того, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может также быть связан с полипептидом люмазинсинтазы для создания наночастицы на основе люмазинсинтазы. Таким образом, белковая наночастица, которая содержит
20 пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой наночастицу на основе люмазинсинтазы.

Кроме того, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, может также быть связан с
25 полипептидом пируватдегидрогеназы для создания наночастицы на основе пируватдегидрогеназы. Таким образом, белковая наночастица, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно представляет собой наночастицу на основе пируватдегидрогеназы.

30 Кроме того, предпочтительные примеры белковых наночастиц и методов их получения описаны у Warangkana Lohcharoenkal, Liying Wang, Yi Charlie Chen и Yon Rojanasakul, «Protein Nanoparticles as Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy», BioMed Research International, т. 2014, Article ID 180549, 2014, 12 ст.

doi:10.1155/2014/180549, публикация включена в настоящее описание в качестве ссылки).

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, связан с N- или C-концом белка наночастицы, такого как белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, например, через линкер, такой как GS-линкер, известный в данной области. Конструкции предпочтительно получают в клетках НЕК 293, прежде всего потому, что слитые белки могут секретироваться из клеток и в результате самосборки образовывать наночастицы. Наночастицы можно очищать известными методами, например, с использованием нескольких различных хроматографических процедур, например, Mono Q (анионообменная) хроматография с последующей гель-фильтрацией (SUPEROSE® 6).

В настоящем изобретении предложен также слитый белок, который содержит (I) пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, и (II) мономерную субъединицу белка наночастицы, такого как белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, или любой его участок, обладающий способностью к непосредственной самосборке мономерных субъединиц с образованием глобулярной формы белка. Аминокислотные последовательности из мономерных субъединиц любых известных образующих наночастицы белков, таких как белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, можно применять для получения слитых белков с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении или белком, предлагаемым в настоящем изобретении, прежде всего, если мономерная субъединица обладает способностью к самосборке с образованием наночастицы, которая экспонирует пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, на ее поверхности.

Слитые белки не должны содержать полноразмерную последовательность полипептида мономерной субъединицы белка наночастицы, такого как белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы.

Части или участки полипептида мономерной субъединицы можно применять, если участок содержит аминокислотные последовательности, которые обладают способностью к самосборке мономерных субъединиц в глобулярную форму белка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения может оказаться целесообразным создавать мутации в аминокислотной последовательности мономера субъединиц ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы. Например, может оказаться целесообразным изменять
5 такие сайты, как распознаваемые ферментами сайты, или сайты гликозилирования, для получения слитого белка с ценными свойствами (например, временем полужизни).

Как должно быть очевидно специалистам в данной области, слияние пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, или белка, предлагаемого в
10 настоящем изобретении, с белком ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы можно осуществлять так, чтобы участок слитого белка, содержащего пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, не влиял на самосборку мономера субъединиц ферритина, инкапсулина, SOR,
15 люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы с образованием глобулярного белка, и чтобы участок слитого белка, представляющий собой белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, не влиял на способность пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, или белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вызывать иммунный ответ.

В целом, белок наночастицы и пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, можно соединять вместе непосредственно без воздействия на активность любого участка. Альтернативно этому, белок наночастицы и пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении,
25 соединяют с помощью линкерной (которую обозначают также как спейсерная) последовательности. Например, белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы и пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, можно соединять вместе непосредственно без воздействия на активность любого
30 из участков. Альтернативно этому, белок ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы и пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении,

соединяют с использованием линкерной (которую обозначают также как спейсерная) последовательности.

Линкерную последовательность можно создавать для такого расположения участка, представляющего собой ферритин, инкапсулин, SOR, люмазинсинтазу или пируватдегидрогеназу слитого белка, и участка слитого белка, который содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, относительно друг друга, чтобы слитый белок сохранял способность к сборке с образованием наночастиц и кроме того вызывал иммунный ответ на *Plasmodium*.

Предпочтительно линкерные последовательности содержат аминокислоты. Предпочтительными для применения аминокислотами являются аминокислоты, имеющие небольшие боковые цепи и/или не заряженные аминокислоты. Такие аминокислоты с меньшей долей вероятности могут влиять на правильную укладку и активность слитого белка. Таким образом, предпочтительными для применения в линкерной последовательности аминокислотами при их использовании либо индивидуально, либо в комбинации, являются серин, глицин и аланин. Одним из примеров такой линкерной последовательности является SGG. Аминокислоты при необходимости можно добавлять или изымать. Специалисты в данной области могут определять линкерные последовательности, пригодные для создания белковых наночастиц.

Предпочтительно белковые наночастицы имеют молекулярную массу от 100 до 5000 кДа, например, примерно от 500 до 4600 кДа. Более предпочтительно ферритиновая наночастица имеет приблизительную молекулярную массу, составляющую примерно 650 кДа, инкапсулиновая наночастица имеет приблизительную молекулярную массу, составляющую примерно 2100 кДа, наночастица на основе SOR имеет приблизительную молекулярную массу, составляющую примерно 1000 кДа, наночастица на основе люмазинсинтазы имеет приблизительную молекулярную массу, составляющую примерно 4000 кДа, и наночастица на основе пируватдегидрогеназы имеет приблизительную молекулярную массу, составляющую примерно 4600 кДа, когда белковая наночастица включает пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

Пептид, предлагаемый в настоящем изобретении или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, связанный с белками ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, обладает способностью к самосборке в состоящие из множества субъединиц белковые наночастицы, которые, как правило, обозначают как наночастицы на основе ферритина (ферритиновые наночастицы), наночастицы на основе инкапсулина (инкапсулиновые наночастицы), наночастицы на основе SOR, наночастицы на основе люмазинсинтазы и наночастицы на основе пируватдегидрогеназы соответственно. Наночастицы, включающие пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, имеют практически такие же структурные характеристики, что и нативные частицы на основе ферритина, инкапсулина, SOR, люмазинсинтазы или пируватдегидрогеназы, которые не включают пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении. Это означает, что они содержат 24, 60, 24, 60 или 60 субъединиц (соответственно) и имеют сходную соответствующую симметрию.

Предпочтительно также, чтобы пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобная частица, предлагаемая в настоящем изобретении, или белковая наночастица, предлагаемая в настоящем изобретении, специфически связывались с антителами, предлагаемыми в настоящем изобретении, которые описаны ниже, предпочтительно с величиной K_d , составляющей 1 мкМ или ниже.

В контексте настоящего описания « K_d » означает константу диссоциации для данного взаимодействия, такого как взаимодействие полипептид-лиганд или взаимодействие антитело-антиген. Например, для бимолекулярного взаимодействия антитела (такого как антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, которые описаны ниже) и антигена (такого как пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или белок, предлагаемый в настоящем изобретении), эта величина представляет собой концентрацию индивидуальных компонентов молекулярного взаимодействия, деленную на концентрацию комплекса. Методы определения K_d взаимодействия антитело: антиген известны обычному специалисту в данной области.

Антитела, предлагаемые в настоящем изобретении

Антитело, связывающееся с пептидом, предлагаемым в изобретении

Следующим объектом настоящего изобретения является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который (специфически) связывается с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении. Иными словами, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент обладает способностью распознавать эпитоп, прежде всего эпитоп CSP, который соответствует пептиду, предлагаемому в настоящем изобретении. Таким образом, антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, связываются с эпитопом CSP, который локализован в стыке между N-концом CSP и областью NANP-повтора вблизи от функционально важной области I CSP.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что антитела, связывающиеся с этим эпитопом и, следовательно, с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении, существенно снижали паразитарную нагрузку печени *in vivo*, что свидетельствует о том, что указанные антитела обладают способностью эффективно ингибировать (I) инвазию спорозоитов и (II) размножение паразитов на печеночной стадии *in vivo*. Таким образом, не только заболевание у индивидуума можно предупреждать и/или лечить, но также можно ингибировать распространение заболевания в популяции.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой человеческое антитело. Предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое моноклональное антитело. Кроме того, предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой рекомбинантное антитело.

Предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит Fc-фрагмент. Более предпочтительно Fc-фрагмент имеет человеческое происхождение, например, из человеческого IgG1, IgG2, IgG3 и/или IgG4, при этом человеческий IgG1 является особенно предпочтительным.

В контексте настоящего описания понятие «Fc-фрагмент» относится к последовательности, полученной из части тяжелой цепи иммуноглобулина, начинающейся в шарнирной области непосредственно в обратном направлении относительно сайта расщепления папаином (например, остаток 216 в нативном IgG, принимая, что первый остаток константной области тяжелой цепи должен представлять собой остаток в положении 114) и оканчивающейся на С-конце тяжелой цепи иммуноглобулина. Таким образом, Fc-фрагмент может представлять собой полный Fc-фрагмент или его часть (например, домен). Полный Fc-фрагмент содержит по меньшей мере шарнирный домен, CH2-домен и CH3-домен (например, согласно EU-индексу аминокислотные положения 216-446). Дополнительный остаток лизина (K) иногда присутствует на самом конце С-конца Fc-фрагмента, но часто отщепляется от зрелого антитела. Каждое из аминокислотных положений в Fc-фрагменте нумеруют согласно известной в данной области системе EU-нумерации по Кэботу, см., например, Kabat и др., в: «Sequences of Proteins of Immunological Interest», изд-во U.S. Dept. Health and Human Services, 1983 и 1987.

Предпочтительно в контексте настоящего изобретения Fc-фрагмент содержит по меньшей мере один из следующих элементов: шарнирный домен (например, верхнюю, среднюю и/или нижнюю шарнирную область), CH2-домен, CH3-домен или их вариант, участок или фрагмент. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения Fc-фрагмент содержит по меньшей мере шарнирный домен, CH2-домен или CH3-домен. Более предпочтительно Fc-фрагмент представляет собой полный Fc-фрагмент. Fc-фрагмент может содержать также одну или несколько аминокислотных инсерций, делеций или замен относительно встречающегося в естественных условиях Fc-фрагмента. Например, по меньшей мере один шарнирный домен, CH2-домен или CH3-домен (или его часть) может быть удален в результате делеции. Например, Fc-фрагмент может содержать или состоять из: (I) шарнирного домена (или его части), слитого с CH2-доменом (или его частью), (II) шарнирного домена (или его части), слитого с CH3-доменом (или его частью), (III) CH2-домена (или его части), слитого с CH3-доменом (или его частью), (IV) шарнирного домена (или его части), (V) CH2-домена (или его части) или (VI) CH3-домена или его части.

Обычному специалисту в данной области должно быть очевидно, что Fc-фрагмент можно модифицировать, изменяя аминокислотную последовательность полного Fc-фрагмента, встречающейся в естественных условиях молекулы иммуноглобулина, сохраняя при этом по меньшей мере одну требуемую функцию, присущую встречающемуся в естественных условиях Fc-фрагменту. Указанные функции включают связывание с Fc-рецептором, модуляцию времени полужизни антитела, ADCC-функцию, связывание с белком А, связывание с белком G и связывание с комплементом. Участки встречающихся в естественных условиях Fc-фрагментов, которые ответственны за указанные функции и/или важны для них, известны специалистам в данной области

Например, для активации каскада комплемента C1q связывается по меньшей мере с двумя молекулами IgG1 или одной молекулой IgM, присоединенными(ой) к антигенной мишени (Ward E. S. и Ghetie V., *Ther. Immunol.* 2, 1995, сс. 77-94). У Burton D. R. (*Mol. Immunol.* 22, 1985, сс. 161-206) описано, что область тяжелой цепи, содержащая аминокислотные остатки 318-337 участвует в фиксации комплемента. Duncan A. R. и Winter G. (*Nature* 332, 1988, сс. 738-740) с помощью сайтнаправленного мутагенеза продемонстрировали, что Glu318, Lys320 и Lys322 образуют сайт связывания со C1q. Роль остатков Glu318, Lys320 и Lys 322 в связывании C1q подтвердила способность короткого синтетического пептида, содержащего указанные остатки, ингибировать опосредуемый системой комплемента лизис.

Например, FcR-связывание может быть опосредовано взаимодействием Fc-фрагмента (антитела) с Fc-рецепторами (FcR), которые представляют собой специализированные рецепторы клеточной поверхности на гематопоэтических клетках. Fc-рецепторы принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и, как установлено, опосредуют как удаление покрытых антителом патогенов с помощью фагоцитоза иммунных комплексов, так и лизис эритроцитов и различных других клеток-мишеней (например, опухолевых клеток), покрытых соответствующим антителом, посредством антитело-обусловленной клеточной цитотоксичности (ADCC; Van de Winkel J. G. и Anderson C. L., *J. Leukoc. Biol.* 49, 1991, сс. 511-524). FcR разделяют на основе их специфичности в отношении классов иммуноглобулинов; Fc-рецепторы для антител IgG-класса обозначают как FcγR, для IgE как FcεR, для IgA как FcαR и

т.д., а неонатальные Fc-рецепторы обозначают как FcRn. Связывание Fc-рецепторов описано, например у Ravetch J. V. и Kinet J. P., *Annu. Rev. Immunol.* 9, 1991, сс. 457-492; Capel P. J. и др., *Immunomethods* 4, 1994, сс. 25-34; de Haas, M. и др., *J Lab. Clin. Med.* 126, 1995, сс. 330-341 и Gessner J. E. и др., *Ann.*

5 *Hematol.* 76, 1998, сс. 231-248.

Перекрестное сшивание рецепторов с помощью Fc-домена нативного антитела IgG-класса (FcγR) запускает широкое разнообразие эффекторных функций, включая фагоцитоз, антитело-обусловленную клеточнозависимую цитотоксичность и высвобождение медиаторов воспаления, а также клиренс

10 иммунного комплекса и регуляцию производства антител. Таким образом, Fc-фрагменты, обеспечивающие перекрестное сшивание рецепторов (FcγR), являются предпочтительными. У человека охарактеризовано три класса FcγR, которые представляют собой: (I) FcγRI (CD64), который связывается с

15 мономерным IgG с высокой аффинностью и экспрессируется на макрофагах, моноцитах, нейтрофилах и эозинофилах; (II) FcγRII (CD32), который связывается с входящим в комплекс IgG с аффинностью от средней до низкой, отличается широким уровнем экспрессии, в частности на лейкоцитах, для которого известно, что он играет основную роль в антитело-обусловленном

20 иммунитете и который можно подразделять на FcγRIIA, FcγRIIB и FcγRIIC, которые осуществляют различные функции в иммунной системе, но связываются со сходной низкой аффинностью с IgG-Fc, а эктодомены этих рецепторов обладают высоким уровнем гомологии; и (III) FcγRIII (CD16), который связывается с IgG с аффинностью от средней до низкой и присутствует в виде

25 двух типов: FcγRIIIA, который обнаружен на NK-клетках, макрофагах, эозинофилах и некоторых моноцитах и Т-клетках и опосредует ADCC, и FcγRIIB, для которого характерен высокий уровень экспрессии на нейтрофилах. FcγRIIA обнаружен на многих клетках, участвующих в цитолизе (например, макрофагах, моноцитах, нейтрофилах) и, вероятно, обладает способностью активировать процесс цитолиза. FcγRIIB, вероятно, играет роль в процессах

30 ингибирования, и он обнаружен на В-клетках, макрофагах и на тучных клетках и эозинофилах. Важно, что 75% всех FcγRIIB обнаружено в печени (Ganesan L. P. и др. FcγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes. *Journal of Immunology* 189, 2012, сс. 4981–4988). Очень высокий уровень

экспрессии FcγRIIb имеет место на синусоидальных эпителиальных клетках печени, которые обозначают как LSEC, и в клетках Купфера в печени, и LSEC являются основным местом клиренса малых иммунных комплексов (Ganesan L. P. и др. FcγRIIb on liver sinusoidal endothelium clears small immune complexes.

5 Journal of Immunology 189, 2012, сс. 4981–4988).

Таким образом, согласно настоящему изобретению предпочтительными являются указанные антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые обладают способностью связываться с FcγRIIb, например, антитела, которые содержат Fc-фрагмент для связывания с FcγRIIb, в частности Fc-область, такие, например, как антитела IgG-типа. Кроме того, можно создавать Fc-фрагмент, предназначенный для повышения FcγRIIb-связывания путем интродукции мутаций S267E и L328F, что описано у Chu, S. Y. и др.: Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. Molecular Immunology 45, 2012, сс. 3926–3933. Тем самым можно повышать клиренс иммунных комплексов (Chu S. и др.: Accelerated Clearance of IgE In Chimpanzees Is Mediated By Xmab7195, An Fc-Engineered Antibody With Enhanced Affinity For Inhibitory Receptor FcγRIIb. Am J Respir Crit, American Thoracic Society International Conference Abstracts, 2014). Таким образом, в контексте настоящего изобретения предпочтительными являются такие указанные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат сконструированный Fc-фрагмент с мутациями S267E и L328F, в частности, описанные у Chu S. Y. и др.: Inhibition B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and FcγRIIb with Fc-engineered antibodies. Molecular Immunology 45, 2008, сс. 3926–3933.

25 На В-клетках, вероятно, его функция состоит в подавлении дополнительного производства иммуноглобулинов и переключения изотипа, касательно, например, IgE-класса. На макрофагах действие FcγRIIb включает ингибирование фагоцитоза, опосредуемого через FcγRIIA. На эозинофилах и тучных клетках b-форма может способствовать подавлению активации этих клеток через связывание IgE с его отдельным рецептором.

30 Что касается FcγRI-связывания, то модификация в нативном IgG по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327 и P329 снижает связывание с FcγRI. Остатки IgG2 в положениях 233-236, замененные в

IgG1 и IgG4, снижают связывание с FcγRI в 10^3 раз и элиминируют ответ человеческих моноцитов на сенсibilизированные антителом эритроциты (Armour K. L., и др. Eur. J. Immunol. 29, 1999, сс. 2613-2624). Что касается FcγRII- связывания, то пониженное связывание для FcγRIIA обнаружено, например, в случае мутации в IgG по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, R292 и K414. Что касается FcγRIII-связывания, то пониженное связывание с FcγRIIIA обнаружено, например, в случае мутации по меньшей мере одного из остатков E233-G236, P238, D265, N297, A327, P329, D270, Q295, A327, S239, E269, E293, Y296, V303, A327, K338 и D376. Картирование сайтов связывания на человеческом IgG1 для Fc-рецепторов, упомянутые выше сайты мутации и методы оценки связывания с FcγRI и FcγRIIA описаны у Shields R. L., и др., J. Biol. Chem. 276, 2001, сс. 6591-6604.

Что касается связывания с имеющим решающее значение FcγRII, то две области нативного IgG-Fc, вероятно, являются наиболее важными для взаимодействий FcγRII и IgG, а, именно: (I) нижний шарнирный сайт IgG-Fc, в частности, аминокислотные остатки L, L, G, G (234 – 237, EU-нумерация) и (II) примыкающая область CH2-домена IgG-Fc, в частности петля и цепи в верхней части CH2-домена, примыкающие к нижней шарнирной области, например, в области P331 (Wines B.D. и др., J. Immunol. 164, 2000, сс. 5313 – 5318). Кроме того, FcγRI, вероятно, связывается с тем же сайтом на IgG-Fc, в то время как FcRn и белок А связываются с другим сайтом на IgG-Fc, который, вероятно, находится на поверхности раздела CH2-CH3 (Wines B.D. и др., J. Immunol. 164, 2000, сс. 5313 – 5318).

Например, Fc-фрагмент может содержать или состоять по меньшей мере из части Fc-фрагмента, которая, как известно в данной области, требуется для FcRn-связывания или удлинения времени полужизни. Альтернативно этому или дополнительно к этому, Fc-фрагмент антитела, предлагаемого в изобретении, содержит по меньшей мере часть, которая, как известно в данной области, требуется для связывания белка А, и/или Fc-фрагмент антитела, предлагаемого в изобретении, содержит по меньшей мере часть молекулы Fc, которая, как известно в данной области, требуется для связывания белка G. Предпочтительно Fc-фрагмент содержит по меньшей мере часть, которая, как известно в данной

области, требуется для связывания Fc γ R. Таким образом, как изложено выше, предпочтительный Fc-фрагмент может по меньшей мере содержать (I) нижний шарнирный сайт IgG-Fc, в частности, аминокислотные остатки L, L, G, G (234 – 237, EU-нумерация) и (II) примыкающую область CH2-домена IgG-Fc, в

5 частности петлю и цепи в верхней части CH2-домена, примыкающие к нижней шарнирной области, например, в области P331, например область, состоящую по меньшей мере из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 последовательно расположенных аминокислот в верхней части CH2-домена нативного IgG-Fc вокруг P331, например, между аминокислотами 320 и 340 (EU-нумерация) нативного IgG-Fc.

10 Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит Fc-область. В контексте настоящего описания понятие «Fc-область» относится к участку иммуноглобулина, образованному из двух или большего количества Fc-фрагментов тяжелых цепей антитела. Например, Fc-область может представлять собой мономерную или «одноцепочечную» Fc-область (т.е. scFc-область).

15 Одноцепочечные Fc-области содержат Fc-фрагменты, связанные в одной полипептидной цепи (например, кодируемой одной непрерывной нуклеотидной последовательностью). Примеры scFc-областей представлены в WO 2008/143954 A2. Предпочтительно Fc-область представляет собой димерную Fc-область.

20 Понятие «димерная Fc-область» или «dcFc» относится к димеру, образованному Fc-фрагментами двух отдельных тяжелых цепей иммуноглобулина. Димерная Fc-область может представлять собой гомодимер из двух идентичных Fc-фрагментов (например, Fc-область встречающегося в естественных условиях иммуноглобулина) или гетеродимер из двух неидентичных Fc-фрагментов.

25 Fc-фрагменты Fc-области могут относиться к одному и тому же или различным классам и/или подклассам. Например, Fc-фрагменты можно получать из иммуноглобулина (например, человеческого иммуноглобулина) IgG1-, IgG2-, IgG3- или IgG4-подкласса. Предпочтительно Fc-фрагменты Fc-области относятся к одному и тому же классу и подклассу. Однако Fc-область (или один или
30 несколько Fc-фрагментов Fc-области) может также представлять собой химерную Fc-область, при этом химерная Fc-область может содержать Fc-фрагменты, полученные из различных классов и/или подклассов иммуноглобулинов. Например, по меньшей мере два из Fc-фрагментов димерной

или одноцепочечной Fc-области могут быть получены из различных классов и/или подклассов иммуноглобулинов. В дополнительном или альтернативном варианте химерные Fc-области могут содержать один или несколько химерных Fc-фрагментов. Например, химерная Fc-область или фрагмент может содержать

5 один или несколько участков, полученных из иммуноглобулина первого подкласса (например, IgG1-, IgG2- или IgG3-подкласса), а остальная часть Fc-области или фрагмент может относиться к другому подклассу. Например, Fc-область или фрагмент Fc-полипептида может содержать CH2- и/или CH3-домен, полученный из иммуноглобулина первого подкласса (например, IgG1-, IgG2- или

10 IgG4-подкласса), и шарнирную область из иммуноглобулина второго подкласса (например, IgG3-подкласса). Например, Fc-область или фрагмент может содержать шарнир и/или CH2-домен, полученный из иммуноглобулина первого подкласса (например, IgG4-подкласса), и CH3-домен из иммуноглобулина второго подкласса (например, IgG1-, IgG2- или IgG3-подкласса). Например,

15 химерная Fc-область может содержать Fc-фрагмент (например, полный Fc-фрагмент) из иммуноглобулина первого подкласса (например, IgG4-подкласса) и Fc-фрагмент из иммуноглобулина второго подкласса (например, IgG1-, IgG2- или IgG3-подкласса). Например, Fc-область или фрагмент может содержать CH2-домен из иммуноглобулина IgG4 и CH3-домен из иммуноглобулина IgG1.

20 Например, Fc-область или фрагмент может содержать CH1-домен и CH2-домен из молекулы IgG4 и CH3-домен из молекулы IgG1. Например, Fc-область или фрагмент может содержать часть CH2-домена из конкретного подкласса антитела, например, EU-положения 292-340 CH2-домена. Например, Fc-область или фрагмент может содержать аминокислотные положения 292-340 CH2 из

25 фрагмента IgG4, а остальную часть CH2, полученную из фрагмента IgG1 (альтернативно этому, 292-340 CH2 можно получать из фрагмента IgG1, а остальную часть CH2 получать из фрагмента IgG4).

Кроме того, Fc-область или фрагмент может (в дополнительном или альтернативном варианте), например, содержать химерную шарнирную область.

30 Например, химерную шарнирную область можно получать, например, частично, из молекулы IgG1, IgG2 или IgG4 (например, последовательность, расположенную выше и ниже средней шарнирной области), и частично из молекулы IgG3 (например, среднюю шарнирную последовательность). В другом

примере Fc-область или фрагмент может содержать химерную шарнирную область, полученную частично из молекулы IgG1 и частично из молекулы IgG4. В другом примере химерная шарнирная область может содержать верхний и нижний шарнирные домены из молекулы IgG4 и средний шарнирный домен из молекулы IgG1. Указанную химерную шарнирную область можно создавать, например, путем интродукции замены на пролин (Ser228Pro) в EU-положении 228 в среднем шарнирном домене шарнирной области IgG4. В другом варианте осуществления изобретения химерная шарнирная область может содержать аминокислоты в EU-положениях 233-236 из антитела IgG2-подкласса и/или мутацию Ser228Pro, при этом остальные аминокислоты шарнира получают из антитела IgG4-подкласса (например, химерный шарнир имеет последовательность ESKYGPPCPPCPAPPVAGP). Дополнительные химерные шарнирные области, которые можно применять в Fc-фрагменте антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, описаны в US 2005/0163783 A1.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно, если Fc-фрагмент или Fc-область содержит или состоит из аминокислотной последовательности, полученной из последовательности человеческого иммуноглобулина (например, из Fc-области или Fc-фрагмента из молекулы человеческого IgG). Однако полипептиды могут содержать одну или несколько аминокислот из другого вида млекопитающего. Например, Fc-фрагмент приматов или сайт связывания из антитела приматов можно включать в полипептиды, предлагаемые в изобретении. Альтернативно этому, одна или несколько мышинных аминокислот могут присутствовать в Fc-фрагменте или в Fc-области.

Предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит, в частности, в дополнение к Fc-фрагменту, описанному выше, другие участки, полученные из константной области, прежде всего из константной области IgG, предпочтительно из константной области IgG1, более предпочтительно из константной области человеческого IgG1. Более предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит, в частности, в дополнение к Fc-фрагменту, описанному выше, все другие участки константных областей, прежде всего все другие участки константных областей IgG, предпочтительно все другие участки константных областей IgG1, более предпочтительно все другие участки константных областей человеческого IgG1.

Наиболее предпочтительными последовательностями константных областей являются аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 313 – 315 (нуклеотидные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 316 – 318). Предпочтительно аминокислотная последовательность CH1-CH2-CH3 IgG1 имеет SEQ ID NO: 313 или функциональный вариант этой последовательности, указанный в настоящем описании.

Как описано выше, наиболее предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит (полную) Fc-область, полученную из человеческого IgG1. Более предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит, прежде всего, в дополнение к (полной) Fc-области из человеческого IgG1, также все другие участки константных областей IgG, предпочтительно все другие участки константных областей IgG1, более предпочтительно все другие участки константных областей человеческого IgG1.

Предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, содержит (полный/полную) Fc-фрагмент/Fc-область, взаимодействие/связывание которого/которой с FcR не ухудшено. В целом, связывание антитела с Fc-рецептором можно оценивать различными методами, известными специалисту в данной области, такими как ELISA (Hessell A.Ю., Hangartner L., Hunter M., Havenith C.E.G., Beurskens F.J., Bakker J.M., Lanigan C.M.S, Landucci G., Forthal D.N., Parren P.W.H.I, и др.: Fc receptor but not complement binding is important in antibody protection against HIV. Nature 449, 2007, cc. 101–104; Grevys A., Bern M., Foss S., Bratlie D.B., Moen A., Gunnarsen K.S., Aase A., Michaelsen T.E., Sandlie I., Andersen J.T: Fc Engineering of Human IgG1 for Altered Binding to the Neonatal Fc Receptor Affects Fc Effector Functions. 194, 2015, cc. 5497–5508) или проточная цитометрия (Perez L.G., Costa M.R., Todd C.A., Haynes B.F., Montefiori D.C.: Utilization of immunoglobulin G Fc receptors by human immunodeficiency virus type 1: a specific role for antibodies against the membrane-proximal external region of gp41. J Virol, 83, 2009, cc. 7397–7410; Piccoli L., Campo I., Fregni C.S., Rodriguez B.M.F, Minola A., Sallusto F., Luisetti M., Corti D., Lanzavecchia A.: Neutralization and clearance of GM-CSF by autoantibodies in pulmonary alveolar proteinosis. Nat Commun 6, 015, cc. 1–9).

В целом, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, может быть гликозилировано. N-связанные гликаны, присоединенные, например, к CH2-

домену тяжелой цепи, могут влиять на связывание с C1q и FcR, при этом гликозилированные антитела обладают более низкой аффинностью к указанным рецепторам. Таким образом, CH2-домен Fc-фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, может содержать одну или несколько мутаций, при осуществлении которых гликозилированный остаток заменяют на негликозилированный остаток. Гликановая структура может влиять также на активность, например, могут иметь место различия в опосредуемой компонентом гибели клеток в зависимости от количества сахаров в виде галактозы (0, 1 или 2) на конце биантенной цепи гликана. Предпочтительно гликаны антитела после введения не вызывают иммуногенный ответ у человека.

Кроме того, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, можно модифицировать путем интродукции случайных аминокислотных мутаций в конкретную область CH2- или CH3-домена тяжелой цепи для изменения их аффинности связывания с FcR и/или времени полужизни в сыворотке по сравнению с немодифицированными антителами. Примеры указанных модификаций включают (но, не ограничиваясь только ими), замены по меньшей мере одной аминокислоты из константной области тяжелой цепи, выбранной из группы, которая состоит из аминокислотных остатков 250, 314 и 428.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит переменную область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (VH), которая кодируется нуклеиновой кислотой, содержащей ген (сегмент) семейства генов VH3, предпочтительно ген (сегмент) VH3-30.

В целом, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении или его антигенсвязывающий фрагмент, предпочтительно содержит (по меньшей мере) определяющих комплементарность участка (CDR) на тяжелой цепи и (по меньшей мере) три CDR на легкой цепи. В целом, определяющие комплементарность участки (CDR) представляют собой гиперпеременные участки, присутствующие в переменных доменах тяжелой цепи и переменных доменах легкой цепи. Как правило, CDR тяжелой цепи и связанной с ней легкой цепи антитела вместе образуют рецептор антигена. Как правило, три CDR (CDR1, CDR2 и CDR3) расположены непоследовательно в переменном домене. Поскольку рецепторы антигенов, как правило, состоят из

двух переменных доменов (на двух различных полипептидных цепях, т.е. на тяжелой и легкой цепях), то существует шесть CDR для каждого рецептора антигена (тяжелая цепь: CDRH1, CDRH2 и CDRH3; легкая цепь: CDRL1, CDRL2, и CDRL3). Единичная молекула антитела, как правило, имеет два рецептора антигена и, следовательно, содержит двенадцать CDR. CDR на тяжелой и/или легкой цепи могут разделяться каркасными участками, таким образом, каркасный участок (FR) представляет собой участок в переменном домене, который является менее «переменным», чем CDR. Например, цепь (или каждая цепь соответственно) может состоять из четырех каркасных участков, разделенных тремя CDR.

Определяли последовательности тяжелых цепей и легких цепей, приведенных в качестве примеров антител, предлагаемых в изобретении, содержащих три различных CDR на тяжелой цепи и три различных CDR на легкой цепи. Положение аминокислот CDR соответствует системе IMGT-нумерации (IMGT: <http://www.imgt.org/>; см. Lefranc, M.P. и др. Nucleic Acids Res. 37, 2009, D1006-D1012).

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 156, 208, 226, 260, 278 и 296, или функционального варианта последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь,

которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 156, 208, 226, 260 и 278, или функционального варианта последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 226; или функционального варианта последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором по меньшей мере один CDR,

предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 208 или SEQ ID NO: 278; или функционального варианта последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Наиболее предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 84 или SEQ ID NO: 138; или функционального варианта последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/ предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64, 82, 136, 154, 206, 224, 258, 276 и 294, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по

меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

5 (II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 65, 83, 137, 155, 207, 225, 259, 277 и 295, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по
10 меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит
15 аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 156, 208, 226, 260, 278 и 296, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по
20 меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь,
25 которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную
30 последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64, 82, 136, 206, 224 и 276, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную

5 последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 65, 83, 137, 207, 225 и 277, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит

аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 208, 226 и 278, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной

15

20 последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/ предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая

25

содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64 или SEQ ID NO: 224, или функциональный вариант последовательности, который имеет

30 последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 65 или SEQ ID NO: 225, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66 или SEQ ID NO: 226, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 206 или SEQ ID NO: 276, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 207 или SEQ ID NO: 277, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 208 или SEQ ID NO: 278, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Наиболее предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/ предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 82 или SEQ ID NO: 136, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 83 или SEQ ID NO: 137, или функциональный вариант последовательности, который имеет

последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 84 или SEQ ID NO: 138, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67, 85, 139, 157, 209, 227, 261, 279 и 297, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 68, 69, 86, 87, 140, 141, 158, 159, 210, 211, 228, 229, 262, 263, 280, 281, 298 и 299, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

5 (III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 70, 88, 142, 160, 212, 230, 264, 282 и 300, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по
10 меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
15 предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

20 (I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67, 85, 139, 209, 227 и 279, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
25 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 68, 69, 86, 87, 140,
30 141, 210, 211, 228, 229, 280 и 281, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по

меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 70, 88, 142, 212, 230 и 282, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 68 или 69, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 70, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по 5 меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

10 Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

15 (I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 209, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по 20 меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 210 или 211, или 25 функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 30 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 212, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную

по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/ предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 227, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 228 или 229, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 230, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит
5 тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную
10 последовательность, представленную в SEQ ID NO: 279, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по
15 меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 280 или 281, или функциональный вариант последовательности, который имеет
20 последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 282, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по
30 меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Особенно предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая
5 содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 139, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную
10 по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 140 или 141, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
15 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 142, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную
25 по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Наиболее предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей

мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 85, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 86 или 87, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88, или функциональный вариант последовательности, который имеет последовательность, идентичную по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64 - 66; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

представленные в SEQ ID NO: 258 - 260; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (VIII) представленные в SEQ ID NO: 276 - 278; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (IX) представленные в SEQ ID NO: 294 – 296; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64 – 68 и 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) представленные в SEQ ID NO: 64 – 67 и 69 – 70; ; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на

меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99%

5 указанным последовательностям; (IX) представленные в SEQ ID NO: 206 – 210 и 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по

10 меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (X) представленные в SEQ ID NO: 206 – 209 и 211 – 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей

15 мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XI) представленные в SEQ ID NO: 224 – 228 и 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей

20 мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XII) представленные в SEQ ID NO: 224 - 227 и 229 – 230; или функциональные варианты

25 последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XIII)

30 представленные в SEQ ID NO: 258 – 262 и 264; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

[illegible]

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I)

5 представленные в SEQ ID NO: 64 – 68 и 70 соответственно; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по
10 меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 64 – 67 и 69 – 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит
20 аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 224 – 228 и 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
25 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 224 - 227 и 229 – 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по
30 меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по

меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит

5 аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 276 – 280 и 282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 10 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 276 – 279 и 281 – 282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по 15 меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит

20 аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 206 – 210 и 212; или функциональные варианты 25 последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) 30 представленные в SEQ ID NO: 206 – 209 и 211 – 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Особенно предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий
фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит
аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и
аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I)
представленные в SEQ ID NO: 136 – 140 и 142; или функциональные варианты
последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II)
представленные в SEQ ID NO: 136 – 139 и 141 – 142; или функциональные
варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по
меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по
меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по
меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по
меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным
последовательностям.

Наиболее предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий
фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит
аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и
аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I)
представленные в SEQ ID NO: 82 – 86 и 88; или функциональные варианты
последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II)
представленные в SEQ ID NO: 82 – 85 и 87 – 88; или функциональные варианты
последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Кроме того, предпочтительное антитело или его антигенсвязывающий
5 фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит также вариабельную область тяжелой цепи (VH) и необязательно вариабельную область легкой цепи (VL), в котором вариабельная область тяжелой цепи (VH) содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в
любой из SEQ ID NO: 71, 89, 143, 161, 213, 231, 265, 283 и 301; или
10 функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной
15 последовательности.

Кроме того, предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 71, или функциональный вариант
20 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или
25 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 72, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
30 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (II) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 89, или функциональный вариант

[illegible]

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (VII) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 265, или функциональный вариант

5 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

10 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 266, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

15 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (VIII) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 283, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

20 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL),

25 представленную в SEQ ID NO: 284, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на

30 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (IX) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 301, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

5 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 302, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 10 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), 15 представленную в SEQ ID NO:71, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 20 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 72, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 25 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит 30 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO:231, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL),

5 представленную в SEQ ID NO: 232, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 10 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO:283, или функциональный вариант

15 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

20 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 284, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 25 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO:213, или функциональный вариант

30 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 214, или функциональный вариант

5 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

10 Особенно предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO:143, или функциональный вариант
15 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL),
20 представленную в SEQ ID NO: 144, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
25 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Наиболее предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO:89, или функциональный вариант
30 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на

98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 90, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой gMGG3, gMGG4, gMGH2, gMGH3, gMGU5, gMGU8, gMGU11, gMGU12 или gMGV3, предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG3, gMGG4, gMGH2, gMGU5, gMGU8 или gMGU12, более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG4 или gMGH2.

При создании настоящего изобретения были выделены моноклональные антитела (MAт), предлагаемые в настоящем изобретении, которые в настоящем описании обозначены как MGG3, MGG4, MGH2, MGH3, MGU5, MGU8, MGU11, MGU12 и MGV3 (ср. таблицы 1 и 2, пример 1). На основе этих антител, прежде всего генов VH и VL этих антител, понятия “gMGG3”, “gMGG4”, “gMGH2”, “gMGH3”, “gMGU5”, “gMGU8”, “gMGU11”, “gMGU12” и “gMGV3”, в контексте настоящего описания относятся к соответствующим «относящимся к определенному роду («родовым») антителам или их антигенсвязывающим фрагментам.

Так, “gMGG3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 64, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 65, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 66, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 67, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 68 или 69, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 70. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность,

представленную в SEQ ID NO: 71, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 72.

“gMGG4” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 82, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 83, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 84, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 85, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 86 или 87, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 88. Переменная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 90.

“gMGH2” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 136, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 137, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 138, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 139, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 140 или 141, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 142. Переменная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 144.

“gMGH3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 154, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 155, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 156,

аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 157, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 158 или 159, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 160. Варибельная область тяжелой цепи (V_H)

5 предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 161, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 162.

“gMGU5” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,

10 представленную в SEQ ID NO: 206, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 207, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 208,

аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 209, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 210 или 211, и аминокислотную последовательность CDRL3,

15 представленную в SEQ ID NO: 212. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 213, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 214.

20 “gMGU8” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 224, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 225, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 226,

25 аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 227, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 228 или 229, и аминокислотную последовательность CDRL3,

представленную в SEQ ID NO: 230. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в

30 SEQ ID NO: 231, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно

имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 232.

“gMGU11” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 258, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 259, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 260, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 261, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 262 или 263, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 264. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 265, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 266.

“gMGU12” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 276, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 277, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 278, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 279, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 280 или 281, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 282. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 283, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 284.

“gMGV3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 294, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 295, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 296, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 297, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 298 или 299, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 300. Варибельная область тяжелой цепи (V_H)

предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 301, и вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 302.

Антитело, связывающееся со спорозоидами *P. falciparum*

5 Следующим объектом настоящего изобретения является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который (специфически) связывается со спорозоидами *P. falciparum*. Более предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент (специфически) связывается с циркумспорозойтным белком *Plasmodium*, наиболее
10 предпочтительно с циркумспорозойтным белком *Plasmodium*, представленным в SEQ ID NO: 24. Иными словами, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент обладает способностью распознавать эпитоп, прежде всего эпитоп CSP.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
15 предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой человеческое антитело. Предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое моноклональное антитело. Кроме того, предпочтительно также
20 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой рекомбинантное антитело.

Предпочтительно антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент содержит Fc-фрагмент, описанный выше. Должно быть очевидно, что предпочтительные варианты Fc-фрагмента антитела,
25 предлагаемого в настоящем изобретении, которое связывается с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении, соответствуют предпочтительным вариантам Fc-фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, которое связывается со спорозоидами *P. falciparum*. Например, Fc-фрагмент предпочтительно имеет человеческое происхождение, например, из
30 человеческого IgG1, IgG2, IgG3 и/или IgG4, при этом, человеческий IgG1 является особенно предпочтительным.

Для всех антител, предлагаемых в настоящем изобретении, т.е. антител, которые связываются с пептидом, предлагаемым в настоящем изобретении, и

антител, которые связываются со спорозонтами *P. falciparum*, предпочтительно также, чтобы антитело или его антигенсвязывающий фрагмент не содержали Fc-фрагмент. Особенно предпочтительно, чтобы антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент представляли собой очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

Как описано выше, антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, или его антигенсвязывающий фрагмент, предпочтительно содержит (по меньшей мере) три определяющих комплементарность участка (CDR) на тяжелой цепи и (по меньшей мере) три CDR на легкой цепи. В целом, определяющие комплементарность участки (CDR) представляют собой гипервариабельные участки, присутствующие в вариабельных доменах тяжелой цепи и вариабельных доменах легкой цепи. Как правило, CDR тяжелой цепи и связанной с ней легкой цепи антитело вместе образуют рецептор антигена. Как правило, три CDR (CDR1, CDR2 и CDR3) расположены непоследовательно в вариабельном домене. Поскольку рецепторы антигенов, как правило, состоят из двух вариабельных доменов (на двух различных полипептидных цепях, т.е. на тяжелой и легкой цепях), то существует шесть CDR для каждого рецептора антигена (тяжелая цепь: CDRH1, CDRH2 и CDRH3; легкая цепь: CDRL1, CDRL2, и CDRL3). Единичная молекул антитела, как правило, имеет два рецептора антигена и, следовательно, содержит двенадцать CDR. CDR на тяжелой и/или легкой цепи могут разделяться каркасными участками, таким образом, каркасный участок (FR) представляет собой участок в вариабельном домене, который является менее «вариабельным», чем CDR. Например, цепь (или каждая цепь соответственно) может состоять из четырех каркасных участков, разделенных тремя CDR.

Определяли последовательности тяжелых цепей и легких цепей приведенных в качестве примеров антител, предлагаемых в изобретении, содержащих три различных CDR на тяжелой цепи и три различных CDR на легкой цепи. Положение аминокислот CDR соответствует системе IMGT-нумерации (IMGT: <http://www.imgt.org/>; см. Lefranc, M.P. и др. Nucleic Acids Res. 37, 2009, D1006-D1012).

В таблице 1 ниже представлены SEQ ID NO аминокислотных последовательностей CDR тяжелой цепи (CDRH1, CDRH2 и CDRH3) и переменной области тяжелой цепи (обозначена как «VH») приведенных в качестве примера антител, предлагаемых в настоящем изобретении:

5 Таблица 1

Обозначение антитела	CDRH1	CDRH2	CDRH3	VH
MGG1	28	29	30	35
MGG2	46	47	48	53
MGG3	64	65	66	71
MGG4	82	83	84	89
MGG8	100	101	102	107
MGH1	118	119	120	125
MGH2	136	137	138	143
MGH3	154	155	156	161
MGU1	172	173	174	178
MGU3	188	189	190	195
MGU5	206	207	208	213
MGU8	224	225	226	231
MGU10	242	243	244	248
MGU11	258	259	260	265
MGU12	276	277	278	283
MGV3	294	295	296	301

В таблице 2 ниже представлены SEQ ID NO аминокислотных последовательностей CDR легкой цепи (CDRL1, CDRL2 и CDRL3) переменной области легкой цепи (обозначена как «VL») приведенных в качестве примера антител, предлагаемых в настоящем изобретении:

10

Таблица 2

Обозначение антитела	CDRL1	CDRL2	CDRL2, длинный	CDRL3	VL
MGG1	31	32	33	34	36
MGG2	49	50	51	52	54
MGG3	67	68	69	70	72
MGG4	85	86	87	88	90
MGG8	103	104	105	106	108
MGH1	121	122	123	124	126
MGH2	139	140	141	142	144
MGH3	157	158	159	160	162
MGU1	175	176	—	177	179
MGU3	191	192	193	194	196
MGU5	209	210	211	212	214
MGU8	227	228	229	230	232
MGU10	245	246	—	247	249
MGU11	261	262	263	264	266
MGU12	279	280	281	282	284
MGV3	297	298	299	300	302

Таким образом, предпочтительно, чтобы антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержало/содержал аминокислотные последовательности, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% по меньшей мере одной из CDR-последовательностей, VH-последовательности и/или VL-последовательности, которые представлены в таблице 1 и/или в таблице 2.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, где по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 30, 48, 66, 84, 102, 120, 138, 156, 174, 190, 208, 226, 260, 244, 278 и 296, или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 28, 46, 64, 82, 100,

118, 136, 154, 172, 188, 206, 224, 242, 258, 276 и 294, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой SEQ ID NO: 29, 47, 65, 83, 101, 119, 137, 155, 173, 189, 207, 225, 243, 259, 277 и 295, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 30, 48, 66, 84, 102, 120, 138, 156, 174, 190, 208, 226, 260, 244, 278 и 296, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно также антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 31, 49, 67, 85, 103, 121, 139, 157, 175, 191, 209, 227, 245, 261, 279 и 297, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере

мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную

5 последовательность, представленную в любой SEQ ID NO: 32, 33, 50, 51, 68, 69, 86, 87, 104, 105, 122, 123, 140, 141, 158, 159, 176, 192, 193, 210, 211, 228, 229, 246, 262, 263, 280, 281, 298 и 299, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную

10 последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 34, 52, 70, 88, 106, 124, 142, 160, 177, 194, 212, 230, 247, 264, 282 и 300, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 (I)

представленные в SEQ ID NO: 64-66; или функциональные варианты

25 последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II)

30 представленные в SEQ ID NO: 82 - 84; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

[illegible]

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (XIV) представленные в SEQ ID NO: 172 - 174; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (XV) представленные в SEQ ID NO: 188 - 190; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVI) представленные в SEQ ID NO: 242 - 244; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3 (I) представленные в SEQ ID NO: 64 – 68 и 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) представленные в SEQ ID NO: 64 – 67 и 69 – 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на

последовательностям; (VIII) представленные в SEQ ID NO: 154 – 157 и 159 – 160; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по 5 меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (IX) представленные в SEQ ID NO: 206 – 210 и 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по 10 меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (X) представленные в SEQ ID NO: 206 – 209 и 211 – 212; или функциональные варианты последовательностей, 15 идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XI) представленные в SEQ 20 ID NO: 224 – 228 и 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XII) представленные в SEQ 25 ID NO: 224 - 227 и 229 – 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XIII) 30 представленные в SEQ ID NO: 258 – 262 и 264; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

[illegible]

[illegible]

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXX) представленные в SEQ ID NO: 188 – 191 и 193 – 194; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXXI) представленные в SEQ ID NO: 242 – 247; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64 – 68 и 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 64 – 67 и 69 – 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I)

5 представленные в SEQ ID NO: 224 – 228 и 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 10 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 224 - 227 и 229 – 230; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по 15 меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит 20 аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 276 – 280 и 282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 25 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 276 – 279 и 281 – 282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по 30 меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по

меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит

5 аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 206 – 210 и 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 10 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 206 – 209 и 211 – 212; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по 15 меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

20 Особенно предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 136 – 140 и 142; или функциональные варианты 25 последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) 30 представленные в SEQ ID NO: 136 – 139 и 141 – 142; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по

меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

Наиболее предпочтительно антители или его антигенсвязывающий
5 фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 82 – 86 и 88; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
10 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (II) представленные в SEQ ID NO: 82-85 и 87 –88; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
15 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

20 Кроме того, предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и необязательно переменную область легкой цепи (VL), в котором переменная область тяжелой цепи (VH) содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в
25 любой из SEQ ID NO: 35, 53, 71, 89, 107, 125, 143, 161, 178, 195, 213, 231, 248, 265, 283, и 301; или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.
30

Предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит (I)

- 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 144, или функциональный вариант
- 5 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (IV)
- 10 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 161, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
- 15 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 162, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
- 20 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (V)
- аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH),
- 25 представленную в SEQ ID NO: 213, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
- 30 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 214, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

[illegible]

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XIII) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH),
5 представленную в SEQ ID NO: 125; или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
10 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 126, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на
15 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XIV) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 178; или функциональный вариант
20 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или
25 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 179, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
30 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XV) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 195, или функциональный вариант

последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

5 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 196, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XVI)

10 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 248, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

15 аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 249, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

20

25

Более предпочтительно антители или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH),

30 представленную в SEQ ID NO: 71, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 72, или функциональный вариант

5 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

10 Более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 231, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 15 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), 20 представленную в SEQ ID NO: 232, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 25 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 283, или функциональный вариант 30 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на

98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 284, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Еще более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 213, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 214, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Особенно предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 143, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или

аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 144, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Наиболее предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, содержит аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 89, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 90, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, представляет собой gMGG1, gMGG2, gMGG3, gMGG4, gMGG8, gMGH1, gMGH2, gMGH3, gMGU1, gMGU3, gMGU5, gMGU8, gMGU10, gMGU11, gMGU12 или gMGV3, предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG3, gMGG4, gMGH2, gMGU5, gMGU8 или gMGU12, более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG4 или gMGH2.

При создании настоящего изобретения выделены моноклональные антитела (MAт), предлагаемые в настоящем изобретении, которые обозначены в

контексте настоящего описания как MGG1, MGG2, MGG3, MGG4, MGG8, MGH1, MGH2, MGH3, MGU1, MGU3, MGU5, MGU8, MGU10, MGU11, MGU12 и MGV3 (ср. таблицы 1 и 2, пример 1). На основе этих антител, прежде всего генов VH и VL этих антител, понятия “gMGG1”, “gMGG2”, “gMGG3”, “gMGG4”, “gMGG8”, “gMGH1”, “gMGH2”, “gMGH3”, “gMGU1”, “gMGU3”, “gMGU5”, “gMGU8”, “gMGU10”, “gMGU11”, “gMGU12”, и “gMGV3”, в контексте настоящего описания относятся к соответствующим «относящимся к определенному роду («родовым») антителам или их антигенсвязывающим фрагментам.

А, именно, “gMGG1” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 28, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 29, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 30, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 31, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 32 или 33, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 34. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 35, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 36.

“gMGG2” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 46, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 47, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 48, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 49, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 50 или 51, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 52. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 53, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 54.

“gMGG3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 64, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 65, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 66, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 67, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 68 или 69, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 70. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71, и вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 72.

“gMGG4” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 82, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 83, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 84, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 85, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 86 или 87, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 88. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89, и вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 90.

“gMGG8” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 100, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 101, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 102, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 103, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 104 или 105, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 106. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H)

предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 107, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 108.

“gMGH1” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 118, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 119, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 120, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 121, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 122 или 123, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 124. Переменная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 125, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 126.

“gMGH2” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 136, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 137, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 138, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 139, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 140 или 141, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 142. Переменная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 143, и переменная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 144.

“gMGH3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 154, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 155, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 156,

аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 157, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 158 или 159, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 160. Варибельная область тяжелой цепи (V_H)

5 предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 161, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 162.

“gMGU1” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,

10 представленную в SEQ ID NO: 172, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 173, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 175, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 176, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 177. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 178, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 179.

20 “gMGU3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 188, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 189, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 190,

25 аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 191, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 192 или 193, и аминокислотную последовательность CDRL3,

представленную в SEQ ID NO: 194. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в

30 SEQ ID NO: 195, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 196.

“gMGU5” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1, представленную в SEQ ID NO: 206, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 207, аминокислотную

5 последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 208, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 209, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 210 или 211, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 212. Варибельная область тяжелой цепи (V_H)
10 предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 213, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 214.

“gMGU8” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,

15 представленную в SEQ ID NO: 224, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 225, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 226, аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 227, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID
20 NO: 228 или 229, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 230. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 231, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 232.

25 “gMGU10” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,

представленную в SEQ ID NO: 242, аминокислотную последовательность CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 243, аминокислотную последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 244,
30 аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 245, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 246, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 247. Варибельная область тяжелой цепи (V_H) предпочтительно имеет

аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 248, и
вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную
последовательность, представленную в SEQ ID NO: 249.

“gMGU11” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
5 которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,
представленную в SEQ ID NO: 258, аминокислотную последовательность
CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 259, аминокислотную
последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 260,
аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:
10 261, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID
NO: 262 или 263, и аминокислотную последовательность CDRL3,
представленную в SEQ ID NO: 264. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H)
предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в
SEQ ID NO: 265, и вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно
15 имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 266.

“gMGU12” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,
представленную в SEQ ID NO: 276, аминокислотную последовательность
CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 277, аминокислотную
20 последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 278,
аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO:
279, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID
NO: 280 или 281, и аминокислотную последовательность CDRL3,
представленную в SEQ ID NO: 282. Вариабельная область тяжелой цепи (V_H)
25 предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в
SEQ ID NO: 283, и вариабельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно
имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 284.

“gMGV3” означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
которое/который имеет аминокислотную последовательность CDRH1,
30 представленную в SEQ ID NO: 294, аминокислотную последовательность
CDRH2, представленную в SEQ ID NO: 295, аминокислотную
последовательность CDRH3, представленную в SEQ ID NO: 296,

аминокислотную последовательность CDRL1, представленную в SEQ ID NO: 297, аминокислотную последовательность CDRL2, представленную в SEQ ID NO: 298 или 299, и аминокислотную последовательность CDRL3, представленную в SEQ ID NO: 300. Варибельная область тяжелой цепи (V_H)

предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 301, и варибельная область легкой цепи (V_L) предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 302.

Необязательные дополнительные особенности антител

Антитела, предлагаемые в изобретении (т.е. антитела, связывающиеся со спорозоидами *P. falciparum*, и антитела, связывающиеся с пептидом, предлагаемым в изобретении), и их антигенсвязывающие фрагменты можно связывать, например, с лекарственным средством для доставки к подлежащей лечению области, или связывать с поддающейся обнаружению меткой для облегчения визуализации области, содержащей представляющие интерес клетки.

Методы связывания антител с лекарственными средствами и поддающимися обнаружению метками хорошо известны в данной области в качестве методов визуализации с применением поддающихся обнаружению меток. Меченые антитела можно применять в широком разнообразии анализов с использованием широкого разнообразия меток. Обнаружение формирования комплекса антитело-антиген, например, между антителом, предлагаемым в изобретении, и представляющим интерес эпитопом или между пептидом или белком, предлагаемым в изобретении, и антителом, можно облегчать путем присоединения поддающейся обнаружению субстанции к антителу. Приемлемые пути обнаружения включают применение меток, таких как радионуклиды, ферменты, коферменты, люминофоры, хемилюминесцирующие агенты, хромогены, субстраты или кофакторы ферментов, ингибиторы ферментов, комплексы простетических групп, свободные радикалы, частицы, красители и т.п. Примеры приемлемых ферментов включают пероксидазу из хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу или ацетилхолинэстеразу; примеры приемлемых комплексов простетических группы включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин; примеры приемлемых флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеина, дансилхлорид или фикоэритрин; примером

люминесцентного материала является люминол; примеры биолюминесцентных материалов включают люциферазу, люциферин и экворин; и примеры приемлемых радиоактивных материалов включают ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^3H .

Указанные меченые реагенты можно применять в широком разнообразии хорошо известных анализов, таких как радиоиммуноанализы, ферментные иммуноанализы, например, ELISA, флуоресцентные иммуноанализы и т.п. Таким образом, меченые антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять в указанных анализах, например, описанных в US 3766162; US 3791932; US 3817837 и US 4233402.

Антитело, предлагаемое в изобретении, можно конъюгировать с терапевтическим фрагментом, таким как цитотоксин, терапевтическим агентом или ионом радиоактивного металла или радиоизотопом. Примеры радиоизотопов включают (но, не ограничиваясь только ими) I-^{131} , I-^{123} , I-^{125} , Y-^{90} , Re-^{188} , Re-^{186} , At-^{211} , Cu-^{67} , Bi-^{212} , Bi-^{213} , Pd-^{109} , Tc-^{99} , In-^{111} и т.п. Указанные конъюгаты антител можно применять для модификации конкретного биологического ответа; фрагмент лекарственного средства не ограничен классическими химическими терапевтическими агентами. Например, фрагмент лекарственного средства может представлять собой белок или полипептид, обладающий требуемой биологической активностью. Указанные белки могут включать, например, токсин, такой как абрин, рицин А, экзотоксин *Pseudomonas* или дифтерийный токсин.

Методики конъюгации указанного терапевтического фрагмента с антителами хорошо известны (см. например, Arnon и др., «Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy» в: Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, под ред. Reisfeld и др. (изд-во Alan R. Liss, Inc.), 1985, сс. 243-256; «Antibodies for Drug Delivery» в: Controlled Drug Delivery, под ред. Hellstrom и др., под. Ред. Robinson и др., (2-ое изд., изд-во Marcel Dekker, Inc.), 1987, сс. 623-653; Thorpe, «Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review» в: Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications, под ред. Pinchera и др., 1985, сс. 475-506 (изд-во Editrice Kurtis, Milano, Italy, 1985); «Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy» в: Monoclonal Antibodies for

Cancer Detection and Therapy, под. ред. Baldwin и др. (изд-во Academic Press, New York), 1985, сс. 303-316; и Thorpe и др., Immunol. Rev. 62, 1982, сс.119-158).

Альтернативно этому, антитело или фрагмент антитела можно конъюгировать со вторым антителом или фрагментом антитела с получением гетероконъюгата антител, описанного в US 4676980. Кроме того, можно применять линкеры между метками и антителами, предлагаемыми в изобретении, например, как описано в US 4831175. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно метить непосредственно с помощью радиоактивного йода, индия, иттрия или других радиоактивных частиц, известных в данной области, например, описанных в US 5595721. Лечение может состоять из комбинации лечения с использованием конъюгированных и неконъюгированных антител, вводимых одновременно или последовательно, например, как описано в WO 00/52031; WO 00/52473.

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно присоединять также к твердой подложке. Кроме того, антитела, предлагаемые в изобретении, или функциональные фрагменты антител можно химически модифицировать путем ковалентной конъюгации с полимером, например, для увеличения их времени полужизни в кровотоке. Примеры полимеров и методов их присоединения к пептидам описаны в US 4766106; US 4179337; US 4495285 и US 4609546. В некоторых вариантах осуществления изобретения полимеры можно выбирать из полиоксиэтилированных полиолов и полиэтиленгликоля (ПЭГ). ПЭГ растворяется в воде при комнатной температуре и имеет общую формулу: $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$, в которой R может обозначать водород или защитную группу, такую как алкильная или алканоильная группа. Предпочтительно защитная группа может иметь от 1 до 8 атомов углерода. Например, защитная группа представляет собой метил. Символ n обозначает положительное целое число. В одном из вариантов осуществления изобретения n обозначает от 1 до 1000. В другом варианте осуществления изобретения n обозначает от 2 до 500. Предпочтительно ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от 1000 до 40000, более предпочтительно ПЭГ имеет молекулярную массу от 2000 до 20000, еще более предпочтительно ПЭГ имеет молекулярную массу от 3000 до 12000. Кроме того, ПЭГ может иметь по меньшей мере одну гидроксигруппу, например, ПЭГ может иметь концевую гидроксигруппу. Например, она представляет собой

концевую гидрокисльную группу, которая активируется для взаимодействия со свободной аминогруппой ингибитора. Однако, как должно быть очевидно, тип и количество реакционноспособных групп можно варьировать для получения ковалентно конъюгированного ПЭГ/антитела, предлагаемого в настоящем изобретении.

Водорастворимые полиоксиэтилированные полиолы также можно применять в настоящем изобретении. Они включают полиоксиэтилированный сорбит, полиоксиэтилированную глюкозу, полиоксиэтилированный глицерин (POG) и т.п. В одном из вариантов осуществления изобретения применяют POG.

Не вдаваясь в конкретную теорию, поскольку глицериновый каркас полиоксиэтилированного глицерина является таким же, что каркас, встречающийся в естественных условиях, например, в моно-, ди-, триглицеридах животных и человека, то эта ветвь не обязательно распознается организмом как чужеродный агент. POG может иметь молекулярную массу, находящуюся в таком же диапазоне, что молекулярная масса ПЭГ. Другой системой доставки лекарственных средств, которую можно применять для увеличения времени полужизни в кровотоке, является липосома. Методы получения систем доставки на основе липосом известны специалисту в данной области. Другие системы доставки лекарственных средств известны в данной области и описаны, например, у Poznansky M.J. и Juliano R.L. Pharmacol. Rev. 36(4), 1984, сс. 277-336.

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать в очищенной форме. Как правило, антитело должно присутствовать в композиции, практически свободной от других полипептидов, например, при этом менее 90 мас.%, как правило, менее 60% и более часто менее 50% композиции составляют другие полипептиды.

Антитела, предлагаемые в изобретении, могут являться иммуногенными в хозяевах кроме человека (или гетерологичных), например, в мышах. В частности, антитела могут иметь идиотип, который является иммуногенным в хозяевах кроме человека, но не в человеке-хозяине. В частности, антитела, предлагаемые в изобретении, предназначенные для применения на человеке, включают антитела, которые нельзя просто выделять из таких хозяев как мыши,

козы, кролики, крысы, млекопитающие кроме приматов и т.д. и их, как правило, нельзя получать путем гуманизации или из ксенотрансплантированных мышей.

Получение антител

Антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать любым методом, известным в данной области. Например, хорошо известна общая методология получения моноклональных антител с использованием методики гибридом (Kohler G. и Milstein C., 1975; Kozbar и др. 1983).

Предпочтительно применяют метод иммортализации EBV, описанный в WO 2004/076677. При осуществлении этого метода В-клетки, продуцирующие антитело, предлагаемое в изобретении, трансформируют с помощью EBV и активатора поликлональных В-клеток. Дополнительные стимуляторы роста и дифференцировки клеток необязательно можно добавлять в процессе стадии трансформации для дополнительного повышения эффективности. Указанные стимуляторы могут представлять собой цитокины, такие как IL-2 и IL-15. В одном из объектов изобретения IL-2 добавляют в процессе стадии иммортализации для дополнительного повышения эффективности иммортализации, но его применение не имеет решающего значения.

Иммортализованные В-клетки, полученные с помощью этих методов, можно затем культивировать с использованием известных в данной области методов, и выделять из них антитела.

Другой предпочтительный метод описан в WO 2010/046775. При осуществлении этого метода плазматические клетки культивируют в ограниченных количествах или в виде единичных плазматических клеток в микролуночных культуральных планшетах. Антитела можно выделять из культур плазматических клеток. Кроме того, из культур плазматических клеток можно экстрагировать РНК и осуществлять ПЦР с использованием методов, известных в данной области. VH- и VL-области антител можно амплифицировать с помощью ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскриптазой), секвенировать и клонировать в экспрессионном векторе, которым затем трансфектировать НЕК293Т-клетки или другие клетки-хозяева. Клонирование нуклеиновых кислот в экспрессионных векторах, трансфекция клеток-хозяев, культивирование трансфектированных клеток-хозяев и выделение полученного

антитела можно осуществлять с помощью любых методов, известных специалисту в данной области.

Антитела при необходимости можно дополнительно очищать с использованием фильтрации, центрифугирования и различных хроматографических методов, таких как ЖХВР или аффинная хроматография. Методики очистки антител, например, моноклональных антител, включая методики получения антител, имеющих фармацевтическую степень чистоты, хорошо известны в данной области.

Фрагменты антител, предлагаемых в изобретении, можно получать из антител с помощью методов, включающих расщепление ферментами, такими как пепсин или папаин, и/или путем расщепления дисульфидных связей с помощью химической реакции. Альтернативно этому, фрагменты антител можно получать путем клонирования и экспрессии части последовательностей тяжелых и легких цепей. «Фрагменты» антител включают Fab-, Fab'-, F(ab')₂- и Fv-фрагменты. Под объем изобретения подпадают также одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv), полученные из тяжелых и легких цепей антитела, предлагаемого в изобретении. Например, изобретение включает scFv, содержащий CDR из антитела, предлагаемого в изобретении. Изобретение включает также мономеры и димеры тяжелых и легких цепей, антитела с единичным доменом тяжелой цепи, антитела с единичным доменом легкой цепи, а также одноцепочечные антитела, например, одноцепочечный Fv, в котором переменные домены тяжелой и легкой цепей соединены с помощью пептидного линкера.

Фрагменты антител, предлагаемые в изобретении, могут осуществлять одновалентные или мнововалентные взаимодействия и могут содержаться в различных описанных выше структурах. Например, молекулы scFv можно синтезировать с получением трехвалентного «триабоди» или четырехвалентного «тетрабоди». Молекулы scFv могут включать домен Fc-области, что приводит к образованию двухвалентных миниантител. Кроме того, последовательности, предлагаемые в изобретении, могут являться компонентом мультиспецифических молекул, в которых последовательности, предлагаемые в изобретении, таргетируют эпитопы, предлагаемые в изобретении, а другие области молекулы связываются с другими мишенями. Примеры молекул включают (но, не ограничиваясь только ими), биспецифический Fab₂,

триспецифический Fab3, биспецифический scFv и димерные антитела (диабоды) (Holliger и Hudson, Nature Biotechnology 9, 2005, сс. 1126-1136).

Можно применять стандартные методики молекулярной биологии для получения ДНК-последовательностей, кодирующих антитела или фрагменты антител, предлагаемые в настоящем изобретении. Требуемые ДНК-последовательности можно синтезировать полностью или частично с использованием методик синтеза олигонуклеотидов. При необходимости можно применять методики сайтнаправленного мутагенеза и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Любую приемлемую систему клетка-хозяин/вектор можно применять для экспрессии ДНК-последовательностей, которые кодируют молекулы антител, предлагаемые в настоящем изобретении, или их фрагменты. В частности, бактериальные, например *E. coli*, и другие системы на основе микроорганизмов можно применять для экспрессии фрагментов антител, таких как Fab- и F(ab')₂-фрагменты, и прежде всего Fv-фрагменты и одноцепочечные фрагменты антител, например, одноцепочечные Fv. Системы экспрессии на основе эукариотических клеток-хозяев, например, клеток-хозяев млекопитающих, можно применять для получения более крупных молекул антител, включая полные молекулы антител. Приемлемые клетки-хозяева млекопитающих включают (но, не ограничиваясь только ими) CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, клетки миеломы или клетки гибридомы.

В настоящем изобретении предложен также процесс получения молекулы антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, включающий культивирование клетки-хозяина, содержащий вектор, который кодирует нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, в условиях, пригодных для экспрессии белка из ДНК, которая кодирует молекулу антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, и выделение молекулы антитела.

Молекула антитела может содержать только полипептид тяжелой или легкой цепи, в этом случае только последовательность, кодирующая полипептид тяжелой цепи или легкой цепи, необходима для трансфекции клеток-хозяев. Для получения продуктов, содержащих и тяжелую, и легкую цепи, клеточную линию можно трансфектировать двумя векторами, из которых первый вектор кодирует полипептид легкой цепи, а второй вектор кодирует полипептид тяжелой цепи.

Альтернативно этому, можно применять один вектор, где вектор включает последовательности, кодирующие полипептиды легкой цепи и тяжелой цепи. Альтернативно этому, антитела, предлагаемые в изобретении, можно получать путем (I) экспрессии нуклеотидной последовательности, предлагаемой в изобретении, в клетке-хозяине, например, путем применения вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, и (II) выделения продукта в виде экспрессированного антитела. Кроме того, метод может включать (III) очистку выделенного антитела. Трансформированные В-клетки и культивируемые плазматические клетки можно подвергать скринингу в отношении требуемой специфичности и функции полученных антител.

Стадию скрининга можно осуществлять с помощью любого иммуноанализа, например, ELISA, путем окрашивания тканей или клеток (включая трансфектированные клетки), путем анализа нейтрализации или одного из многочисленных методов, известных в данной области, которые предназначены для идентификации специфичности или функции. Анализ можно выбирать на основе простого распознавания одного или нескольких антигенов, или можно выбирать дополнительно на основе требуемой функции, например, для отбора нейтрализующих антител, а не только антигенсвязывающих антител, для отбора антител, которые могут изменять характеристики клеток-мишеней, такие как их каскады передачи сигналов, их форму, их скорость роста, их способность влиять на другие клетки, их ответ на воздействие других клеток или на другие реагенты, или на изменение условий, их статуса дифференцировки и т.д.

Затем можно получать индивидуальные клоны трансформированных В-клеток из культуры позитивно трансформированных В-клеток. Стадию клонирования для отделения индивидуальных клонов от смеси позитивных клеток можно осуществлять с использованием серийного разведения, микроманипуляции, осаждения единичных клеток с помощью сортировки клеток или другого метода, известного в данной области.

Нуклеиновую кислоту из культивируемых плазматических клеток можно выделять, клонировать и экспрессировать в НЕК293Т-клетках или других известных клетках-хозяевах с использованием методов, известных в данной области.

Клоны иммортализованных В-клеток или трансфектированных клеток-хозяев, предлагаемых в изобретении, можно применять различными путями, например, в качестве источника моноклональных антител, в качестве источника нуклеиновой кислоты (ДНК или мРНК), которая кодирует представляющее
5 интерес моноклональное антитело, для исследования и т.д.

В изобретении предложена также композиция, содержащая иммортализованные В-клетки памяти или трансфектированные клетки-хозяева, которые продуцируют антитела, предлагаемые в настоящем изобретении.

Клон иммортализованных В-клеток или культивируемых плазматических
10 клеток, предлагаемых в изобретении, можно применять также в качестве источника нуклеиновой кислоты для клонирования генов антитела для последующей рекомбинантной экспрессии. Экспрессия из рекомбинантных источников является более принятой для фармацевтических целей, чем экспрессия из В-клеток или гибридом, например, по причинам стабильности,
15 воспроизводимости, простоты культивирования и т.д.

Таким образом, в изобретении предложен также способ получения рекомбинантной клетки, включающий стадии, на которых: (I) получают одну или несколько нуклеиновых кислот (например, мРНК тяжелой и/или легкой цепи) из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, которые
20 кодируют представляющее интерес антитело; (II) встраивают нуклеиновую кислоту в экспрессионный вектор и (III) трансфектируют вектором клетку-хозяина для обеспечения экспрессии представляющего интерес антитела в клетке-хозяине.

Аналогично этому, в изобретении предложен также способ получения
25 рекомбинантной клетки, включающий стадии, на которых: (I) секвенируют нуклеиновую(ые) кислоту(ы) из клона В-клеток или культивируемых плазматических клеток, которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело; и (II) применяют информацию о последовательности, полученную на стадии (I), для получения представляющей(их) интерес нуклеиновой(ых)
30 кислоты(т) для инсерции в клетку-хозяина для обеспечения экспрессии представляющего интерес антитела в клетке-хозяине. Нуклеиновую кислоту можно (но необязательно) подвергать манипуляциям между стадиями (I) и (II) для интродукции сайтов рестрикции, для изменения (средней) частоты

использования кодона, и/или для оптимизации регулирующих транскрипцию и/или трансляцию последовательностей.

Кроме того, в изобретении предложен также способ получения трансфектированной клетки-хозяина, включающий стадию трансфекции клетки-хозяина одной или несколькими нуклеиновыми кислотами, которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело, в котором нуклеиновые кислоты представляют собой нуклеиновые кислоты, полученные из клона иммортализованной В-клетки или культивируемой плазматической клетки, предлагаемой в изобретении. При этом, процедуры первоначального получения нуклеиновой(ых) кислоты(т) и последующего применения ее(их) для трансфекции клетки-хозяина можно осуществлять в различные моменты времени различными людьми в различных местах (например, в различных странах).

Указанные рекомбинантные клетки, предлагаемые в изобретении, можно затем применять для экспрессии и культивирования. Они наиболее пригодны для экспрессии антител для крупномасштабного фармацевтического производства. Их можно применять также в качестве действующего вещества фармацевтической композиции. Можно использовать любой приемлемый метод культивирования, включая (но, не ограничиваясь только ими) статическое культивирование, культивирование во вращающихся колбах, применение асцитной жидкости, картриджа биореактора с полыми волокнами, модульного миниферментера, резервуара с перемешиванием, культивирование на микроносителе, перфузию через керамический сердечник и и.д.

Методы получения и секвенирования генов иммуноглобулинов из В-клеток или плазматических клеток хорошо известны в данной области (см., например, главу 4 в: Kuby Immunology, 4-ое изд., 2000).

Трансфектированная клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, включая клетки дрожжей и животных, прежде всего клетки млекопитающих (например, CHO-клетки, NS0-клетки, человеческие клетки, такие как клетки PER.C6 или НКВ-11, клетки миеломы или клетки печени человека), а также растительные клетки, при этом клетки млекопитающих являются предпочтительными. В предпочтительных для экспрессии хозяевах может иметь место гликозилирование антитела,

предлагаемого в изобретении, прежде всего с использованием углеводных структур, которые сами не являются иммуногенными в организме человека. В одном из вариантов осуществления изобретения трансфектированная клетка-хозяин может обладать способностью расти в бессывороточных средах. В

5 другом варианте осуществления изобретения трансфектированная клетка-хозяин может обладать способностью расти в культуре в отсутствии продуктов животного происхождения. Трансфектированную клетку-хозяина можно культивировать также с получением клеточной линии.

В изобретении предложен также способ получения одной или нескольких
10 молекул нуклеиновых кислот (например, генов тяжелой и легкой цепей), которые кодируют представляющее интерес антитело, включающий следующие стадии: (I) получение клона иммортализованной В-клетки или культивирование плазматических клеток, предлагаемых в изобретении; (II) получение из клона В-клетки или культивируемых плазматических клеток нуклеиновой кислоты,
15 которая кодирует представляющее интерес антитело. Кроме того, в изобретении предложен способ получения нуклеотидной последовательности, которая кодирует представляющее интерес антитело, включающий следующие стадии: (I) получение клона иммортализованной В-клетки или культивирование плазматических клеток, предлагаемых в изобретении; (II) секвенирование
20 нуклеиновой кислоты из клона В-клетки или культивируемых плазматических клеток, которая кодирует представляющее интерес антитело.

В изобретении предложен также способ получения молекулы(л) нуклеиновой(ых) кислоты(т), которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело, включающий стадию получения нуклеиновой кислоты из клона
25 трансформированной В-клетки или культивируемых плазматических клеток, предлагаемых в изобретении. При этом, процедуры первоначального получения клона В-клетки или культивируемой плазматической клетки и последующего получения нуклеиновой(ых) кислоты(т) из клона В-клетки или культивируемых плазматических клеток можно осуществлять в различные моменты времени
30 различными людьми в различных местах (например, в различных странах).

В изобретении предложен также способ получения антитела (например, для фармацевтического применения), предлагаемого в настоящем изобретении, включающий следующие стадии: (I) получение и/или секвенирование одной или

нескольких нуклеиновых кислот (например, генов тяжелой и легкой цепей) из выбранного клона В-клетки или культивируемых плазматических клеток, экспрессирующих представляющее интерес антитело; (II) встраивание нуклеиновой(ых) кислоты(т) в экспрессионный вектор или применение последовательности(ей) нуклеиновой(ых) кислоты(т) для получения экспрессионного вектора; (III) трансфекцию клетки-хозяина, которая может экспрессировать представляющее интерес антитело; (IV) культивирование и субкультивирование трансфектированной клетки-хозяина в условиях, в которых экспрессируется представляющее интерес антитело; и необязательно, (V) очистки представляющего интерес антитела.

В изобретении предложен также способ получения антитела, включающий стадии: культивирования или субкультивирования популяции трансфектированных клеток-хозяев, например, популяции стабильно трансфектированных клеток-хозяев, в условиях, в которых экспрессируется представляющее интерес антитело, и необязательно, очистки представляющего интерес антитела, в котором указанную популяцию трансфектированных клеток-хозяев получали путем (I) получения нуклеиновой(ых) кислоты(т), которая(ые) кодирует(ют) представляющее интерес антитело, которую(ые) получали с помощью клона В-клетки или культивируемых плазматических клеток, полученных согласно описанному выше методу, (II) встраивания нуклеиновой(ых) кислоты(т) в экспрессионный вектор, (III) трансфекции вектором клетки-хозяина, которая экспрессирует представляющее интерес антитело, и (IV) культивирования или субкультивирования трансфектированной клетки-хозяина, которая содержит встроенные нуклеиновые кислоты, для получения представляющего интерес антитела. При этом, процедуры первоначального получения рекомбинантной клетки-хозяина и последующего ее культивирования для экспрессии антитела можно осуществлять в совершенно различные моменты времени различными людьми в различных местах (например, в различных странах).

Молекулы нуклеиновых кислот, векторы и клетки

Другим объектом изобретения является также молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует описанное/описанный выше антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,

предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении. Другим объектом настоящего изобретения является также молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует описанный выше пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или описанный выше белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

Примеры молекул нуклеиновых кислот и/или полинуклеотидов включают, например, рекомбинантный полинуклеотид, вектор, олигонуклеотид, молекулу РНК, такую как рРНК, мРНК, miРНК, siРНК или tРНК, или молекулу ДНК, такую как кДНК. Молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой также вектор, описанный ниже.

Молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу, которая содержит, предпочтительно состоит из компонентов нуклеиновой кислоты. Понятие молекула нуклеиновой кислоты предпочтительно относится к молекулам ДНК или РНК. В частности, оно является синонимом с понятием «полинуклеотид». Предпочтительно молекула нуклеиновой кислоты представляет собой полимер, который содержит или состоит из нуклеотидных мономеров, которые ковалентно связаны друг с другом с помощью фосфодиэфирных связей сахарного/фосфатного каркаса. Под понятие «молекула нуклеиновой кислоты» подпадают также молекулы модифицированных нуклеиновых кислот, например, молекулы ДНК или РНК с модифицированным основанием, модифицированным сахаром или модифицированным каркасом и т.д.

Касательно молекул нуклеиновых кислот, содержащих полинуклеотид, который кодирует антитело, предлагаемое в настоящем изобретении, то предпочтительными являются нуклеотидные последовательности, которые кодируют часть или все легкие и тяжелые цепи и CDR антител, предлагаемых в настоящем изобретении. Предпочтительными в контексте настоящего описания являются такие нуклеотидные последовательности, которые кодируют часть или все легкие и тяжелые цепи, прежде всего VH- и VL-последовательности и CDR представленных в виде примеров антител, предлагаемых в изобретении. В таблицах 1 и 2 представлены номера SEQ ID для аминокислотных последовательностей CDR и VH, и VL представленных в качестве примеров антител, предлагаемых в настоящем изобретении.

Ниже в таблицах 3 и 4 представлены номера SEQ ID представленных в качестве примеров нуклеотидных последовательностей, кодирующих CDR и VH, и VL представленных в качестве примеров антител, предлагаемых в настоящем изобретении. В настоящем изобретении представлены также полученные в результате вырожденности генетического кода варианты последовательностей указанных нуклеотидных последовательностей и, прежде всего, такие варианты последовательностей, которые кодируют одинаковые аминокислотные последовательности.

Ниже в таблице 3 представлены SEQ ID NO: нуклеотидных последовательностей CDR тяжелых цепей (CDRH1, CDRH2 и CDRH3) и переменных областей тяжелых цепей (обозначенных как «VH») представленных в качестве примеров антител, предлагаемых в настоящем изобретении:

Таблица 3

Обозначение антитела	CDRH1	CDRH2	CDRH3	VH
MGG1	37	38	39	44
MGG2	55	56	57	62
MGG3	73	74	75	80
MGG4	91	92	93	98
MGG8	109	110	111	116
MGH1	127	128	129	134
MGH2	145	146	147	152
MGH3	163	164	165	170
MGU1	180	181	182	186
MGU3	197	198	199	204
MGU5	215	216	217	222
MGU8	233	234	235	240
MGU10	250	251	252	256
MGU11	267	268	269	274
MGU12	285	286	287	292
MGV3	303	304	305	310

Ниже в таблице 4 представлены SEQ ID NO: нуклеотидных последовательностей CDR легких цепей (CDRL1, CDRL2 и CDRL3) и переменных областей легких цепей (обозначенных как «VL») представленных в качестве примеров антител, предлагаемых в настоящем изобретении:

Таблица 4

Обозначение антитела	CDRL1	CDRL2	CDRL2 длинный	CDRL3	VL
MGG1	40	41	42	43	45
MGG2	58	59	60	61	63
MGG3	76	77	78	79	81

Обозначение антитела	CDRL1	CDRL2	CDRL2 длинный	CDRL3	VL
MGG4	94	95	96	97	99
MGG8	112	113	114	115	117
MGH1	130	131	132	133	135
MGH2	148	149	150	151	153
MGH3	166	167	168	169	171
MGU1	183	184	—	185	187
MGU3	200	201	202	203	205
MGU5	218	219	220	221	223
MGU8	236	237	238	239	241
MGU10	253	254	—	255	257
MGU11	270	271	272	273	275
MGU12	288	289	290	291	293
MGV3	306	307	308	309	311

Предпочтительно последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, содержит или состоит из полинуклеотидной последовательности, представленной в одной из SEQ ID NO:

5 37 – 45, 55 – 63, 73 – 81, 91 – 99, 109 – 117, 127 – 135, 145 – 153, 163 -171, 180 – 187, 197 – 205, 215 – 223, 233 – 241, 250 – 257, 267 – 275, 285 – 293, 303 – 311; или функционального варианта указанной последовательности. Иными словами, предпочтительно молекула нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, содержит полинуклеотидную последовательность, которая

10 содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, представленной в одной из SEQ ID NO: 37 – 45, 55 – 63, 73 – 81, 91 – 99, 109 – 117, 127 – 135, 145 – 153, 163 -171, 180 – 187, 197 – 205, 215 – 223, 233 – 241, 250 – 257, 267 – 275, 285 – 293, 303 – 311; или функционального варианта последовательности, который

15 идентичен по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

Предпочтительно нуклеотидные последовательности, предлагаемые в изобретении, включают также нуклеотидные последовательности, которые

20 идентичны по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на

99% нуклеиновой кислоте, которая кодирует CDR, VH- последовательность и/или VL-последовательность, применяемые в (приведенном в качестве примера) антителе, предлагаемом в настоящем изобретении, например, последовательностям, представленным в таблицах 3 и 4.

5 Предпочтительно также нуклеотидные последовательности, предлагаемые в изобретении, включают нуклеотидные последовательности, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по 10 меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% нуклеиновой кислоте, которая кодирует пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, например, последовательностям, представленным в любой из SEQ ID NO: 1 - 24. Более предпочтительно молекула нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, содержит полинуклеотид, который 15 кодирует любую из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из SEQ ID NO: 1 – 24.

В целом, молекулу нуклеиновой кислоты можно подвергать манипуляциям для того, чтобы встраивать, изымать путем делеции или изменять некоторые нуклеотидные последовательности. Изменения в результате такой манипуляции 20 включают (но, не ограничиваясь только ими) изменения для интродукции сайтов рестрикции, для коррекции (средней) частоты использования кодона, для добавления или оптимизации регулирующих транскрипцию и/или трансляцию последовательностей и т.д. Можно также изменять нуклеиновую кислоту для изменения кодируемых аминокислот. Например, может оказаться 25 целесообразным интродуцировать одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и т.д.) аминокислотных замен, делеций и/или инсерций в аминокислотную последовательность антитела. Такие точечные мутации могут модифицировать эффекторные функции, антигенсвязывающую аффинность, пост-трансляционные модификации, иммуногенность и т.д., можно 30 интродуцировать аминокислоты для присоединения ковалентных групп (например, меток) или можно интродуцировать метки (например, для целей очистки). Мутации можно интродуцировать в конкретные сайты или можно интродуцировать произвольно с последующей селекцией (например,

молекулярная эволюция). Например, одну или несколько нуклеиновых кислот, кодирующих любые из CDR-областей, VH- последовательность и/или VL- последовательность (приведенного в качестве примера) антитела, предлагаемого в изобретении, можно подвергать случайной или направленной мутации для придания различных свойств кодируемым аминокислотам. Указанные изменения могут являться результатом итеративного процесса, при котором сохраняют начальные изменения и интродуцируют новые изменения в других нуклеотидных положениях. Кроме того, можно объединять изменения, получаемые на независимых стадиях. Различные свойства, интродуцированные в кодируемые аминокислоты, могут включать (но, не ограничиваясь только им) повышенную аффинность.

Другим объектом настоящего изобретения является также вектор, например, экспрессионный вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении. Предпочтительно вектор содержит молекулу нуклеиновой кислоты, описанную выше.

Понятие «вектор» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, предпочтительно к рекомбинантной молекуле нуклеиновой кислоты, т.е. молекуле нуклеиновой кислоты, которая не встречается в природе. Вектор в контексте настоящего изобретения предназначен для включения или «укрытия» требуемой нуклеотидной последовательности. Такие векторы могут представлять собой векторы для хранения, экспрессионные векторы, клонирующие векторы, векторы для переноса и т.д. Вектор для хранения представляет собой вектор, который обеспечивает удобное хранение молекуле нуклеиновой кислоты. Таким образом, вектор может содержать последовательность, соответствующую, например, требуемому антителу или фрагменту антитела, предлагаемому в настоящем изобретении, или требуемому пептиду или белку, предлагаемому в настоящем изобретении. Экспрессионный вектор можно применять для получения продуктов экспрессии, таких как РНК, например, мРНК, или пептиды, полипептиды или белки. Например, экспрессионный вектор может содержать последовательности, необходимые для транскрипции сегмента последовательности вектора, такие как промоторная последовательность. Клонированный вектор, как правило, представляет собой вектор, содержащий сайт клонирования, который можно применять для

включения нуклеотидных последовательностей в вектор. Клонировующий вектор может представлять собой, например, плазмидный вектор или вектор на основе бактериофага. Вектор для переноса может представлять собой вектор, пригодный для переноса молекул нуклеиновых кислот в клетки или организмы
5 например, вирусные векторы. Вектор в контексте настоящего изобретения может представлять собой, например, РНК-вектор или ДНК-вектор. Предпочтительно вектор представляет собой молекулу ДНК. Например, вектор в контексте настоящего описания содержит сайт клонирования, маркер для селекции, такой как фактор, обуславливающий устойчивость к антибиотику, и
10 последовательность, пригодную для размножения вектора, такую как сайт инициации репликации. Предпочтительно вектор в контексте настоящего описания представляет собой плазмидный вектор.

Следующим объектом настоящего изобретения является также клетка, (а) экспрессирующая (I) антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
15 предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или (II) пептид или белок, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или (б) содержащая вектор, предлагаемый в настоящем изобретении.

Примеры таких клеток включают (но, не ограничиваясь только ими) эукариотические клетки, например, клетки дрожжей, клетки животных или
20 клетки растений. Предпочтительно клетки представляют собой клетки млекопитающих, более предпочтительно линию клеток млекопитающих. Предпочтительные примеры включают человеческие клетки, СНО-клетки, НЕК293Т-клетки, PER.C6-клетки, NS0-клетки, клетки печени человека, клетки миеломы или клетки гибридомы.

25 В частности, клетка может быть трансфектирована вектором, предлагаемым в настоящем изобретении, предпочтительно экспрессионным вектором. Понятие «трансфекция» относится к интродукции молекул нуклеиновых кислот, таких как ДНК или РНК (например, мРНК), в клетки, предпочтительно в эукариотические клетки. В контексте настоящего изобретения понятие
30 «трансфекция» включает любой метод, известный специалисту в данной области, для интродукции молекул нуклеиновых кислот в клетки, предпочтительно в эукариотические клетки, такие как клетки млекопитающих. Указанные методы включают, например, электропорацию, липофекцию,

например, на основе катионных липидов и/или липосом, осаждение фосфатом кальция, трансфекцию на основе наночастиц, трансфекцию на основе вирусов или трансфекцию на основе катионных полимеров, таких как ДЭАЭ-декстран или полиэтиленимин и т.д. Предпочтительно интродукция является невирусной.

5 Кроме того, клетки, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть трансфектированы стабильно или кратковременно с помощью вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, например, для экспрессии антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, или для экспрессии пептида или белка, предлагаемого в настоящем изобретении. Предпочтительно клетки стабильно трансфектируют с помощью вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, например, кодирующего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или кодирующего пептид или белок, предлагаемый в настоящем изобретении. Альтернативно этому, предпочтительно также, когда
10 клетки кратковременно трансфектируют с помощью вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, например, кодирующего антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или кодирующего пептид или белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

20 Фармацевтическая композиция

Следующим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, которая содержит один или несколько из следующих ингредиентов:

- (I) пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;
- (II) белок, предлагаемый в настоящем изобретении;
- 25 (III) нуклеиновая кислота, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;
- (IV) вирусоподобная частица, предлагаемая в настоящем изобретении;
- (V) белковая наночастица, предлагаемая в настоящем изобретении;
- (VI) антитело или фрагмент антитела, предлагаемое/предлагаемый в
30 настоящем изобретении;
- (VII) нуклеиновая кислота, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;

(VIII вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении; и/или

(IX) клетка, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении.

Иными словами, настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, которая содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, и/или клетку, предлагаемую в настоящем изобретении.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, и/или белок, предлагаемый в настоящем изобретении.

Предпочтительно также фармацевтическая композиция содержит вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, и/или белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении.

В этом контексте, если фармацевтическая композиция содержит пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, и/или белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, то фармацевтическая композиция предпочтительно представляет собой вакцину. Подразумевается, что «вакцина», как правило, обозначает профилактическую или терапевтическую субстанцию, включающую по меньшей мере один антиген, предпочтительно иммуноген, такой как пептид, предлагаемый в настоящем изобретении. «Иммуноген», как правило, обладает способностью вызывать иммунный ответ. В контексте настоящего описания «иммуноген» представляет собой прежде всего белок или его часть, который/которая обладает способностью индуцировать иммунный ответ у млекопитающего (такого как человек и крупный рогатый скот, предпочтительно крупный рогатый скот), если

млекопитающее инфицировано или имеет риск заражения патогеном (таким как *Plasmodium*). Введение иммуногена может приводить, например, к защитному иммунитету и/или проактивному иммунитету против представляющего интерес патогена. Таким образом, антиген или иммуноген может, как правило,

5 стимулировать адаптивную иммунную систему организма к выработыванию адаптивного иммунного ответа. В частности, понятие «антиген» или «иммуноген» относится, как правило, к субстанции, которая может распознаваться иммунной системой, предпочтительно адаптивной иммунной системой, и которая обладает способностью запускать антигенспецифический
10 иммунный ответ, например, путем образования антител и/или антигенспецифических Т-клеток в качестве части адаптивного иммунного ответа. Как правило, антиген может представлять собой или может содержать пептид или белок, который может презентоваться ГКГС Т-клеткам.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит антитело или
15 фрагмент антитела, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении.

Предпочтительно также композиция содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в изобретении.

Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, и/или клетку, предлагаемую в
20 настоящем изобретении.

Фармацевтическая композиция может предпочтительно содержать также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент. Хотя носитель или эксципиент может облегчать введение, предпочтительно он сам не должен индуцировать производство антител, вредных для индивидуума, который
25 получает композицию. Он не должен быть токсичным. Приемлемые носители могут представлять собой крупные, медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, полипептиды, липосомы, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислот и неактивные вирусные частицы. В целом,
30 фармацевтически приемлемые носители в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, могут представлять собой активные компоненты или неактивные компоненты. Предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель в фармацевтической композиции, предлагаемой в

настоящем изобретении, является компонентом, не активным в отношении малярии.

Можно применять фармацевтически приемлемые соли, например, соли минеральных кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты и сульфаты, или соли органических кислот, такие как ацетаты, пропионаты, малонаты и бензоаты.

Фармацевтически приемлемые носители в фармацевтической композиции могут, кроме того, содержать жидкости, такие как вода, соляной раствор, глицерин и этанол. Кроме того, в таких композициях могут присутствовать вспомогательные субстанции, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты или pH-забуферивающие субстанции. Указанные носители способствуют приготовлению фармацевтических композиций в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей и суспензий, предназначенных для введения внутрь индивидууму.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, можно получать в различных формах. Например, композиции можно получать в виде инъеклируемых либо жидких растворов, либо суспензий. Можно приготавливать также твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования в жидких наполнителях перед инъекцией (например, лиофилизированная композиция типа Synagis™ и Herceptin™, предназначенная для восстановления стерильной водой, содержащей консервант). Композицию можно приготавливать для местного применения, например, в виде мази, крема или порошка. Композицию можно приготавливать для орального введения, например, в виде таблетки или капсулы, в виде спрея или в виде сиропа (необязательно с отдушкой). Композицию можно приготавливать для введения в легкое, например, в виде ингалятора, используя тонкоизмельченный порошок или спрей. Композицию можно приготавливать в виде суппозитория или вагинального суппозитория. Композицию можно приготавливать для введения в нос, ухо или глаз, например, в виде капель. Композиция может находиться в форме набора, созданного так, чтобы восстанавливать комбинированную композицию непосредственно перед введением индивидууму. Например, лиофилизированное антитело может находиться в наборе со стерильной водой или стерильным буфером.

Предпочтительно действующее вещество в композиции представляет собой антитело или фрагмент антитела, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении. Предпочтительно также действующее вещество в композиции представляет собой пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, и/или вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении. Само действующее вещество (антитело, пептид, белок и т.д.) может быть чувствительным к расщеплению в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, если композиция подлежит введению путем, в котором задействован желудочно-кишечный тракт, то композиция может содержать агенты, которые защищают антитело, пептид, белок, белковую наночастицу или вирусоподобную частицу от расщепления, но которые выделяются из желудочно-кишечного тракта после абсорбции.

Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых носителей представлено у Gennaro Remington: The Science и Practice of Pharmacy, 20-ое изд., 2000, ISBN: 0683306472.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, как правило, имеют рН между 5,5 и 8,5, в некоторых вариантах осуществления изобретения это значение может находиться в диапазоне между 6 и 8, и в других вариантах осуществления изобретения составлять примерно 7. Значение рН можно поддерживать путем применения буфера. Композиция может быть стерильной и/или свободной от пирогенов. Композиция может быть изотонической по отношению к (крови) человека. В одном из вариантов осуществления изобретения фармацевтические композиции, предлагаемые в изобретении, поставляются в герметически запечатанных контейнерах.

Под объем изобретения подпадают композиции, присутствующие в нескольких предназначенных для введения формах; формы включают (но, не ограничиваясь только ими) формы, пригодные для парентерального введения, например, путем инъекции или инфузии, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Если продукт предназначен для инъекции или инфузии, то он может иметь форму суспензии, раствора или эмульсии в масляном или водном наполнителе, и он может содержать предназначенные для приготовления препаративных форм агенты, такие как суспендирующие агенты, консерванты,

стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. Альтернативно этому, антитело или пептид/белок могут находиться в безводной форме, предназначенной для восстановления перед применением с помощью соответствующей стерильной жидкости. Под наполнителем, как правило, подразумевают материал, пригодный для хранения, транспортировки и/или введения соединения, такого как фармацевтически активное соединение, в частности, антитело или пептид/белок, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении. Например, наполнитель может представлять собой физиологически приемлемую жидкость, пригодную для хранения, транспортировки и/или введения фармацевтически активного соединения, в частности, антитела или пептида/белка, предлагаемого в настоящем изобретении. После приготовления композиции, предлагаемую в изобретении, можно вводить непосредственно индивидууму. В одном из вариантов осуществления изобретения композиции адаптированы для введения млекопитающим, например, человеку.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить любым из многочисленных путей, включая (но, не ограничиваясь только ими) оральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, внутрибрюшинный, внутритрахеальный, внутрижелудочковый, трансдермальный, чрескожный, местный, подкожный, внутриносовой, энтеральный, подъязычный, внутривагинальный или ректальный пути. Для введения фармацевтических композиций, предлагаемых в изобретении, можно применять также гипоспреи. Предпочтительно фармацевтическую композицию можно приготавливать для орального введения, например, в виде таблеток, капсул и т.п., для местного применения, или в виде инъектируемых, например, жидких растворов или суспензий, при этом, наиболее предпочтительно фармацевтическую композицию вводят путем инъекции. Предпочтительными являются также твердые формы, пригодные для приготовления раствора или суспензии в жидких наполнителях перед инъекцией, например, фармацевтическая композиция в лиофилизированной форме.

Для инъекции, например, внутривенный, кожной или подкожной инъекции, или инъекции в пораженную болезнью область, действующее вещество предпочтительно должно находиться в форме приемлемого для парентерального введения водного раствора, который свободен от пирогенов и имеет приемлемое

значение pH, приемлемую изотоничность и стабильность. Специалист в данной области обладает знаниями, достаточными для приготовления приемлемых растворов с использованием, например, изотонических наполнителей, таких как предназначенный для инъекций хлорид натрия, предназначенный для инъекций раствор Рингера, предназначенный для инъекций лактированный раствор Рингера. При необходимости можно включать консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки. Вне зависимости от того, применяют ли полипептид, пептид или молекулу нуклеиновой кислоты, или любое другое фармацевтически приемлемое соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, которое вводят индивидууму, введение предпочтительно осуществляют в «профилактически эффективном количестве» или в «терапевтически эффективном количестве» (в качестве одного из возможных вариантов), которое является достаточным для оказания благоприятного действия на индивидуума. Фактически вводимое количество и скорость и динамика введения должны зависеть от природы и серьезности состояния, подлежащего лечению. Для инъекции фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может находиться, например, в предварительно заполненном шприце.

Предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию, указанную выше, можно вводить также орально в любой приемлемой для орального введения лекарственной форме, включая (но, не ограничиваясь только ими) капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для орального применения обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Как правило, добавляют также замасливатели, такие как стеарат магния. Для орального введения в форме капсулы пригодные разбавители включают лактозу и обезвоженный кукурузный крахмал. Когда для орального применения требуются водные суспензии, то действующее вещество, т.е. предлагаемые в настоящем изобретении молекулы-конъюгаты, являющиеся транспортерами карго-молекул, описанные выше, объединяют с эмульгирующими и супендирующими агентами. При необходимости можно добавлять также подслащивающие вещества, корригенты или красители.

Предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию можно применять также местно, особенно в том случае, когда мишень для лечения

включает области или органы, легко доступные для местной обработки, включая лечение заболеваний кожи или любых других доступных эпителиальных тканей.

Для каждой из этих областей или органов можно легко приготавливать пригодные препаративные формы для местного применения. Для местных

5 применений можно приготавливать предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию в виде пригодных мазей, содержащих предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию, прежде всего ее описанные выше компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких носителях. Носители для местного применения включают (но, не
10 ограничиваясь только ими) минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, производное полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду. В альтернативном варианте предлагаемую в изобретении фармацевтическую композицию можно приготавливать в виде пригодного лосьона или крема. В контексте настоящего изобретения пригодные
15 носители включают (но, не ограничиваясь ими) минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Применяемые для лечения дозировки могут соответствовать однократной схеме приема лекарственного средства или мультидозовой схеме приема. В
20 частности, фармацевтическая композиция может поставляться в виде однократного продукта. Предпочтительно количество антитела или пептида/белка в фармацевтической композиции – прежде всего, если она поставляется в виде однократного продукта – не должно превышать 200 мг, более предпочтительно не должно превышать 100 мг и еще более
25 предпочтительно не должно превышать 50 мг.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить однократно или повторно. Например, фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить
30 ежедневно, например, один или несколько раз в день, например, один, два, три раза или четыре раза в день, предпочтительно один или два раза в день, более предпочтительно один раз в день в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 или большего количества дней, например, ежедневно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 месяцев. Предпочтительно фармацевтическую

композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить еженедельно, например, один или два раза в неделю в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 или большего количества недель, например, еженедельно в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев или еженедельно в течение 2, 3, 4 или 5 лет. Кроме того, фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, предпочтительно можно вводить ежемесячно, например, один раз в месяц, или более предпочтительно через месяц в течение 1, 2, 3, 4 или 5 или более лет. Предпочтительно также продолжать обработку в течение всей жизни. Кроме того, можно рассматривать также только одно введение, прежде всего в отношении определенных показаний, например, для предупреждения малярии в случае случайной экспозиции, например, неиммунизированных индивидуумов.

В частности, предпочтительно, чтобы в случае однократной дозы, например, ежедневной, еженедельной или ежемесячной дозы, предпочтительно еженедельной дозы, количество антитела или пептида/белка в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, не превышало 1 г, предпочтительно не превышало 500 мг, более предпочтительно не превышало 200 мг, еще более предпочтительно не превышало 100 мг и особенно предпочтительно не превышало 50 мг.

Фармацевтические композиции, как правило, включают антитело, предлагаемое в изобретении, или пептид/белок, предлагаемый в изобретении, в «эффективном» количестве, т.е. в количестве, достаточном для лечения, облегчения, ослабления или предупреждения требуемого заболевания или состояния, или для проявления поддающегося обнаружению терапевтического действия. Терапевтические действия включают также снижение или ослабление силы патогена или физических симптомов. Точное эффективное количество для любого конкретного индивидуума должно зависеть от его конституции, веса тела и состояния здоровья, природы и степени состояния и терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для обработки. Эффективное для данной ситуации количество определяют с помощью общепринятых экспериментальных процедур, и это находится в компетенции клинициста. Для целей настоящего изобретения эффективная доза должна, как правило, составлять от примерно 0,005 до примерно 100 мг/кг, предпочтительно

от примерно 0,0075 до примерно 50 мг/кг, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг и еще более предпочтительно от примерно 0,02 до примерно 5 мг/кг, антитела, предлагаемого в настоящем изобретении (например, количество антитела в фармацевтической композиции), в пересчете на вес тела (например, в кг) индивидуума, подлежащего обработке

Кроме того, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать также дополнительное действующее вещество, которое может представлять собой дополнительное антитело или компонент, не представляющий собой антитело. Дополнительный активный компонент предпочтительно представляет собой ингибитор контрольной точки.

Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, и/или пептид/белок, предлагаемый в настоящем изобретении, могут присутствовать либо в той же фармацевтической композиции, что и дополнительный активный компонент, или предпочтительно они могут содержаться в первой фармацевтической композиции, а дополнительный активный компонент содержаться во второй фармацевтической композиции, отличной от первой фармацевтической композиции. Таким образом, если предусматривается присутствие нескольких дополнительных активных компонентов, то каждый дополнительный активный компонент и антитело или антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или пептид/белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно находятся в разных фармацевтических композициях. Указанные разные фармацевтические композиции можно вводить либо вместе /одновременно, либо в различные моменты времени, либо в различные локусы (например, различные части организма).

Предпочтительно антитело (или пептид/белок), предлагаемое в настоящем изобретении, и дополнительный активный компонент обеспечивают аддитивное терапевтическое действие или предпочтительно синергетическое терапевтическое действие. Понятие «синергизм» применяют для описания совместного действия двух или большего количества активных агентов, которое превышает сумму индивидуальных действий каждого соответствующего активного агента. Так, если совместное действие двух или большего количества агентов приводит к «синергетическому ингибированию» активности или

процесса, то подразумевается, что ингибирование активности или процесса превышает сумму ингибирующих действий каждого соответствующего активного агента. Понятие «синергетическое терапевтическое действие» относится к терапевтическому действию, обнаруженному для комбинации двух или большего количества терапий, при котором терапевтическое действие (измеренное на основе любого из многочисленных параметров) превышает сумму индивидуальных терапевтических действий, обнаруженных для соответствующих индивидуальных терапий.

В одном из вариантов осуществления изобретения композиция, предлагаемая в изобретении, может включать антитело, предлагаемое в изобретении, при этом на долю антител может приходиться по меньшей мере 50 мас.% (например, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) от общего содержания белка в композиции. В такой композиции антитела предпочтительно находятся в очищенной форме.

В другом варианте осуществления изобретения композиция, предлагаемая в изобретении, может включать пептид/белок, предлагаемый в изобретении, при этом на долю пептида/белка может приходиться по меньшей мере 50 мас.% (например, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) от общего белка в композиции. В такой композиции пептиды/белки предпочтительно находятся в очищенной форме.

В настоящем изобретении предложен также способ получения фармацевтической композиции, включающий стадии: (I) получения антитела или пептида/белка, предлагаемого в изобретении; и (II) смешение очищенного антитела или очищенного пептида/белка с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

В другом варианте осуществления изобретения способ получения фармацевтической композиции включает стадию: смешения антитела с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, в котором антитело представляет собой моноклональное антитело, полученное из трансформированной В-клетки или культивируемой плазматической клетки, предлагаемой в изобретении.

В качестве альтернативы применению антитела или В-клеток для терапевтических целей, можно вводить индивидууму нуклеиновую кислоту (как

правило, ДНК), которая кодирует антитело или пептид/белок, в результате нуклеиновая кислота может экспрессироваться в организме индивидуума *in situ*, обеспечивая требуемое терапевтическое действие. В данной области известны приемлемая генная терапия и векторы для доставки нуклеиновых кислот.

5 Фармацевтические композиции могут включать противомикробное средство, прежде всего, если упакованы в виде мультидозового формата. Они могут содержать поверхностно-активное вещество, например, Твин (полисорбат), такой как Твин 80. Поверхностно-активные вещества, как правило, присутствуют в низких уровнях, например, менее 0,01%. Композиции могут
10 включать также соли натрия (например, хлорид натрия) для придания тоничности. Например, обычной является концентрация NaCl, составляющая 10 ± 2 мг/мл.

 Кроме того, фармацевтические композиции могут содержать сахарный спирт (например, маннит) или дисахарид (например, сахарозу или трегалозу)
15 например, в концентрации примерно 15-30 мг/мл (например, 25 мг/мл), прежде всего, если они являются лиофилизированными или если они включают материал, восстановленный из лиофилизированного материала. pH композиции, предназначенной для лиофилизации, можно доводить перед лиофилизацией до значения, составляющего от 5 до 8 или от 5,5 до 7, или примерно 6,1.

20 Композиции, предлагаемые в изобретении, могут содержать также один или несколько иммунорегуляторных агентов. Как правило, иммунорегуляторные агенты включают адъювант. Таким образом, предпочтительно, прежде всего для вакцины, чтобы фармацевтическая композиция содержала адъювант. Примеры адъювантов включают гидроксид алюминия (ALHYDROGEL®, можно получать
25 от фирмы Brenntag Biosector, Копенгаген, Дания и AMPHOGEL®, фирма Wyeth Laboratories, Мэдисон, шт. Нью-Йорк), адъювант Фрейнда, MPL™ (3-0-деацилированный монофосфорил-липид А; фирма Corixa, Гамильтон, шт. Иллинойс), IL-12 (фирма Genetics Institute, Кэмбридж, шт. Массачусетс), агонисты TLR (такие как агонисты TLR-9) и QS-21 (очищенный растительный
30 экстракт, полученный из коры мыльного дерева *Quillaja saponaria*).

 В контексте настоящего описания понятие «адъювант» относится, прежде всего к наполнителю, применяемому для повышения антигенности/иммуногенности. Адъюванты включают суспензию минеральных

веществ (квасцы, гидроксид алюминия или фосфат), на которых адсорбирован антиген; или эмульсию вода-в-масле, например, в которой раствор антигена эмульгирован в минеральном масле (неполный адъювант Фрейнда), иногда с включением убитых микобактерий (полный адъювант Фрейнда) для

5 дополнительного повышения антигенности (ингибирует расщепление антигена и/или вызывает приток макрофагов). В качестве адъювантов можно применять также иммуностимуляторные олигонуклеотиды (такие, как включающие CpG-мотив). Адъюванты включают биологические молекулы («биологический адъювант»), такие как костимуляторные молекулы. Примеры адъювантов

10 включают IL-2, RANTES, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, LFA-3, CD72, B7-1, B7-2, OX-40L, 4-1BBL и агонисты толл-подобного рецептора (TLR), такие как агонисты TLR-9. Обычному специалисту в данной области известны адъюванты (см., например, Vaccine Adjuvants and Delivery Systems, под ред Singh, изд-во Wiley-Interscience, 2007), например, те, которые можно включать в

15 фармацевтическую композицию. Предпочтительно адъювант выбирают для того, чтобы вызывать Th1- иммунный ответ у индивидуума, которому вводят фармацевтическую композицию. Иными словами, адъювант, содержащийся в фармацевтической композиции, предпочтительно усиливает Th1-иммунный ответ. Предпочтительно адъювант представляет собой квасцы, композицию

20 масло-в-воде, MF59, AS01, AS03, AS04, MPL, QS21, CpG- олигонуклеотид, агонист TLR7, агонист TLR4, агонист TLR3 или комбинацию двух или большего количества веществ.

Адъювант можно выбирать из группы, содержащей минеральные соли, поверхностно-активные вещества, микрочастицы, цитокины, гормоны,

25 антигенные конструкции, полианионы, полиакрилы или эмульсии масло-в-воде. Таким образом, предлагаемая в изобретении композиция может содержать один или несколько адъювантов, например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять или большее количество адъювантов. Например, предлагаемая в изобретении композиция может содержать один, два, три,

30 четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, или десять или большее количество адъювантов, выбранных из следующих адъювантов: алюминий («квасцы»), гидроксид алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, поверхностно-активные вещества на основе неионных блок-полимеров, вирусомы, сапонин

(QS-21), поверхностные мембранные белки менингококков (протеосомы), стимулирующие иммунную систему комплексы (ISCOM), диметилдидециламмониябромид улиток (DDA), авридин (CP20,961), витамин А, витамин Е, скелетон клеточной оболочки *Mycobacterium phlei* (Detox®), мурамиловые дипептиды и трипептиды, треонил-MDP (SAF-1), сложный бутиловый эфир MDP (Murabutide®), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин МТР, монофосфорил-липид А, гликопротеин *Klebsiella pneumonia*, термолабильный энтеротоксин *Bordetella pertussis*, бациллы Кальмета-Герена, *Vibrio cholerae* и *Escherichia coli*, димиколат трегалозы, CpG-олигодезоксинуклеотиды, интерлейкин-2, интерферон-γ, интерферон-β, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, дегидроэпиандростерон, Flt3-лиганд, 1,25-дигидроксивитамин D3, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-12, человеческий гормон роста, 2-микроглобулин, лимфотактин, полианионы, например, декстран, двухцепочечные полинуклеотиды, полиакрилы, например, полиметилметакрилат, акриловая кислота, сшитая с аллилсахарозой (Carbopol (карбопол) 934P) или, например, N-ацетилглюкозамин-3-илацетил-L-аланил-D-изоглутамин (CGP-11637), гамма-инулин + гидроксид алюминия (Algamulin, алгаммулин), человеческие дендритные клетки, лизофосфатидилглицерин, стеарилтирозин, пентапептид трипальмитоила, Carbopol 974P NF-полимер, эмульсии масло-в-воде, минеральное масло (неполный адъювант Фрейнда), растительное масло (арахисовое масло), сквален и сквалан, эмульсии масло-в-воде, сквален + Твин-80 + Спан 85 (MF59), или например, липосомы, или например, биоразлагаемые полимерные микросферы, лактид и гликолид, полифосфазены, бета-глюкан, или например, протеиноиды. Перечень широко применяемых адъювантов для вакцин представлен в «Vaccine Adjuvants», под ред. D.T. O'Hogan, изд-во Humana Press, 2000. Адъювант, содержащийся в предлагаемой в изобретении композиции, может включать, например, синтетическое производное липида А, некоторые из которых являются агонистами TLR-4 и включают (но, не ограничиваясь только ими): OM174 (2-дезоксид-6-о-[2-дезоксид-2-[(R)-3-додеканоилокситетрадеканоиламино]-4-о-фосфоно-D-D-глюкопиранозил]-2-[(R)-3-гидрокситетрадеканоиламино]-p-D-глюкопиранозилдигидрофосфат), (WO 95/14026) OM-294-DP (3S, 9R)-3~[(R)-

додеканоилокситетрадеканоиламино, [(R)-3-
гидрокситетрадеканоиламино]декан-1,10-диола 1,10-бис(дигидрофосфат)
(WO 99/64301 и WO 00/0462), OM 197 MP-Ac DP(3S-,9R)-3-D(R)-
додеканоилокситетрадеканоиламино]-4-оксо-5-аза-9-[(R)-3-

5 гидрокситетрадеканоиламин]декан-1,10-диол-1-дигидрофосфат-10-(6-
аминогексаноат) (WO 01/46127). Например, предлагаемая в изобретении вакцина
может содержать только один из указанных выше адъювантов или, например,
два из указанных выше адъювантов, например, комбинацию адъювантов, такую,
например, как квасцы и MPL, или эмульсия масло-в-воде и MPL, и QS-21, или
10 липосомы и MPL, и QS21.

Предпочтительно вакцина, предлагаемая в изобретении, содержит
адъювант, выбранный из группы, которая содержит квасцы, адъювант Рибиди
(монофосфорил-липид А, MPL) или MF59. Таким образом, предлагаемая в
изобретении композиция вакцины может содержать квасцы или адъювант Рибиди
15 (монофосфорил-липид А, MPL), или MF59, или например, квасцы и адъювант
Рибиди, или, например, квасцы и MF59, или, например, адъювант Рибиди и MF59.

Наиболее предпочтительный адъювант представляет собой нетоксичное
производное бактериального липополисахарида. Предпочтительным примером
приемлемого нетоксичного производного липида А является монофосфорил-
20 липид А (MPL) или более конкретно 3-деацилированный монофосфорил-липид
А (3DMPL) (см., например, US 4436727; 4877611; 4866034 и 4912094). MPL
прежде всего усиливает ответы CD4⁺ Т-клеток с IFN- γ (Th1)-фенотипом. В
фармацевтической композиции, например, можно применять мелкие частицы
3D-MPL. Мелкая частица 3D-MPL имеет размер частицы, который может при
25 стерилизации фильтрованием проходить через фильтр с размером пор 0,22 мкм.
Такие препараты описаны в WO 94/21292. Альтернативно этому,
липополисахарид может представлять собой дисахарид B(1-6)-глюкозамина,
описанный в US 6005099 и в EP 0729473B1. Специалист в данной области легко
может получать различные липополисахариды, такие как 3D-MPL, на основе
30 сведений, представленных в указанных ссылках.

Помимо вышеуказанных иммуностимуляторов (которые сходны по
структуре с LPS или MPL, или 3D-MPL), можно применять также в качестве

адъювантов ацилированные производные моносахаридов и дисахаридов, которые представляют собой подгруппу вышеуказанной структуры MPL.

Другим, особенно предпочтительным адъювантом, который можно применять в фармацевтической композиции, является сапонин, такой как QS21.

5 QS-21 представляет собой одну из активных фракций, полученных из коры мыльного дерева *Quillaja saponaria* (Zhu W. и Tuo W., Nat Prod Chem Res 3(4), 2016, e113. QS-21: A potent vaccine adjuvant). QS означает, что источником является *Q. saponaria*, а номер 21 представляет идентификационный номер ОТ-ЖХВР-пики. QS-21 представляет собой ацилированные 3,28-бисдесмоидные
10 тритерпеновые гликозиды (1,3) или «сапонин», имеющий молекулярную формулу $C_{92}O_{46}H_{148}$ и молекулярную массу 1990 Да. Сапонины, такие как QS-21, можно предпочтительно применять в качестве адъюванта, например, для системного введения. Применение сапонинов (например, применение Quil A, полученного из коры южно-американского дерева *Quillaja Saponaria Molina*) в
15 качестве адъювантов известно обычным специалистам в данной области (см., например, US 5057540 и EP 0362279B1. EP 0109942B1; WO 96/11711; WO 96/33739). Гемолитические сапонины QS21 и QS17 (очищенные с помощью ЖХВР фракции Quil A) описаны в качестве эффективных системных адъювантов, а метод их получения описан в US 5057540 и EP 0362279B1.

20 Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит монофосфорил-липид A (MPL) и/или сапонин, такой как QS-21.

Предпочтительно также применять в качестве адъюванта агонист Толл-подобного рецептора (TLR). Например, фармацевтическая композиция может содержать агонист TLR. Например, агонист TLR может представлять собой
25 агонист TLR-4, такой как синтетическое производное липида A (см., например, WO 95/14026, и WO 01/46127), алкилглюкозаминидфосфат (AGP; см., например, WO 98/50399 или US 6303347; 6764840). Другими пригодными лигандами TLR-4, которые обладают способностью вызывать сигнальный ответ через TLR-4, представляют собой, например, липополисахарид из грамотрицательных
30 бактерий и его производные или их фрагменты, прежде всего нетоксичное производное LPS (такое как MPL). Другие пригодные агонисты TLR представляют собой: белок теплового шока (HSP) 10, 60, 65, 70, 75 или 90; сурфактантный белок A, гиалуроновые олигосахариды, фрагменты

гепаринсульфата, фрагменты фибронектина, пептиды фибриногена и В-дефензин-2, и мурамилдипептид (MDP). Например, агонист TLR может представлять собой HSP 60, 70 или 90. Другие приемлемые лиганды TLR-4 описаны в WO 2003/011223 и WO 2003/099195.

5 Дополнительные агонисты TLR (такие как агент, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через путь передачи сигналов TLR) также пригодны в качестве адъювантов, такие как агонисты TLR2, TLR3, TLR7, TLR8 и/или TLR9. Таким образом, композиция может включать дополнительно адъювант, выбранный из группы, которая состоит из: агониста TLR-1, агониста
10 TLR-2, агониста TLR-3, агониста TLR-4, агониста TLR-5, агониста TLR-6, агониста TLR-7, агониста TLR-8, агониста TLR-9, или их комбинацию. Например, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-1, например одно или несколько из следующих соединений: триацилированные липопептиды (LP); растворимый в
15 феноле модулин; LP *Mycobacterium tuberculosis*; S-(2,3-бис(пальмитоилокси-(2-RS)-пропил)-N-пальмитоил-(R)-Cys-(S)-Ser-(S)-Lys(4)-OH, тригидрохлорид (Pam3Cys) LP, который имитирует ацетилованный аминоконец бактериального липопротеина и OspA LP из *Borrelia burgdorferi*. Например, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать
20 сигнальный ответ через TLR-2, такой как одно или несколько из следующих соединений: липопротеин, пептидогликан, бактериальный липопептид из *M. tuberculosis*, *B. burgdorferi* или *T. pallidum*; пептидогликаны из видов, включающих *Staphylococcus aureus*; липотейхоевые кислоты, маннуроновые кислоты, порины *Neisseria*, бактериальные фимбрии, факторы вирулентности
25 *Yersina*, вирионы CMV, гемагглютинин кори и зимозан из дрожжей. Кроме того, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-3, такой как одно или несколько из следующих соединений: двухцепочечная РНК (dsРНК) или полиинозиновая-полицитидиловая кислота (Poly IC), молекулярный паттерн нуклеиновой
30 кислоты, ассоциированный с вирусной инфекцией. Кроме того, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-5, такой как бактериальный флагеллин. Кроме того, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный

ответ через TLR-6, такой как одно или несколько из следующих соединений: микобактериальный липопропротеин, диацелированный LP и растворимый в феноле модулин. Дополнительные агонисты TLR-6 описаны в WO 2003/043572.

Например, можно применять агонист TLR, который обладает способностью

5 вызвать сигнальный ответ через TLR-7, такой как одно или несколько из следующих соединений: одноцепочечная РНК (ssРНК), локсорибин, аналог гуанозина в положениях N7 и C5 или имидазохолиновое соединение или его производное. В одном из вариантов осуществления изобретения агонист TLR может представлять собой имиквимод. Дополнительные агонисты TLR-7
10 описаны в WO 2002/085905. Кроме того, можно применять агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-8.

Пригодным агонистом TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-8, является одноцепочечная РНК (ssРНК), молекула имидахинолина с антивирусной активностью, например, резиквимод (R848);

15 резиквимод может распознаваться также TLR-7. Другие агонисты TLR-8, которые можно применять, включают описанные в WO 2004/071459. Кроме того, агонист может включать агонист TLR, который обладает способностью вызвать сигнальный ответ через TLR-9. Например, адъювант может включать HSP90, бактериальную или вирусную ДНК и/или ДНК, содержащую неметилованные CpG-нуклеотиды (например, CpG- олигонуклеотид). Например, CpG-
20 содержащие олигонуклеотиды индуцируют главным образом Th1-ответ.

Указанные олигонуклеотиды хорошо известны в данной области и описаны, например, в WO 95/26204, WO 96/02555, WO 99/33488 и US №№ 5278302, 5666153 и 6008200, и 5856462. Таким образом, олигонуклеотиды,

25 предназначенные для применения в качестве адъювантов в описанных композициях, включают CpG-содержащие олигонуклеотиды, например, содержащие два или большее количество динуклеотидных CpG-мотивов. Также они включают олигонуклеотиды со смешенными межнуклеотидными связями.

Адъювант может включать также минеральные соли, такие как соли

30 алюминия или кальция, прежде всего гидроксид алюминия, фосфат алюминия и фосфат кальция.

В фармацевтических композициях, представленных в настоящем описании, можно применять также комбинации различных адъювантов. Например, как уже

отмечалось, QS21 можно применять в составе вместе (3D-)MPL. Соотношение QS21 : (3D-)MPL, как правило, составляет порядка от 1 : 10 до 10 : 1; например, от 1 : 5 до 5 : 1, и наиболее часто 1 : 1. Как правило, соотношение (3D-)MPL : QS21 находится в диапазоне от 2,5 : 1 до 1 : 1 (например, как в AS01 (фирма GlaxoSmithKline)). Другой состав комбинации адъювантов включает (3D-)MPL и соль алюминия, такую как гидроксид алюминия (примером которой является AS04 (фирма GlaxoSmithKline)). При включении в состав комбинации указанная комбинация может повышать антигенспецифический Th1-иммунный ответ.

Состав адъювантов может включать минеральную соль, такую как соль кальция или алюминия (квасцы), например фосфат кальция, фосфат алюминия или гидроксид алюминия. Кроме того, адъювант может включать эмульсию масла и воды, например, эмульсию масло-в-воде (такую как MF59 (фирма Novartis) или AS03 (фирма GlaxoSmithKline)). Одним из примеров эмульсии масло-в-воде является эмульсия, которая содержит метаболизируемое масло, такое как сквален, тосол, такой как токоферол, например, альфа-токоферол, и поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат (Спан 85) или полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (Твин 80), в водном носителе.

Кроме того, фармацевтическая композиция, прежде всего вакцина, предлагаемая в настоящем изобретении, предпочтительно содержит также дополнительный компонент, такой как пептид или белок, который может соединяться с пептидом/белком, предлагаемыми в настоящем изобретении, с образованием агрегатов, таких как частицы. Примером такого компонента является HBsAg или его фрагмент, указанный в настоящем описании. Таким образом, HBsAg или его фрагмент, указанный в настоящем описании, может (I) содержаться в (слитом) белке, предлагаемом в настоящем изобретении, и/или (II) присутствовать в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении («свободный» HBsAg), в которой (слитый) белок может образовывать агрегат со «свободным» HBsAg с образованием частиц.

Варианты медицинского лечения, наборы и применения

Варианты медицинского лечения

Следующим объектом настоящего изобретения является применение

(I) пептида, предлагаемого в настоящем изобретении;

(II) белка, предлагаемого в настоящем изобретении;

(III) нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;

(IV) вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении;

(V) белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении;

5 (VI) антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении;

(VII) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;

10 (VIII) вектора, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении;

(IX) клетки, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или

15 (X) фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в качестве лекарственного средства.

Предпочтительно

(I) пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;

(II) белок предлагаемый в настоящем изобретении;

20 (III) нуклеиновая кислота, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;

(IV) вирусоподобная частица, предлагаемая в настоящем изобретении;

(V) белковая наночастица, предлагаемая в настоящем изобретении;

25 (VI) антитело или фрагмент антитела, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении;

(VII) нуклеиновая кислота, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;

(VIII) вектор, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении;

30 (IX) клетка, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или

(X) фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении,

предназначены для применения для предупреждения и/или лечения малярии.

Иными словами, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, предпочтительно предназначено/предназначен для применения для предупреждения и/или лечения малярии. Предпочтительно также пептид и/или белок, предлагаемый в настоящем изобретении, предназначен для применения для предупреждения и/или лечения малярии. Наиболее предпочтительно описанная выше фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, предназначена для применения для предупреждения и/или лечения малярии.

Предпочтительно, малярия, которую предупреждают и/или лечат, вызывается *P. falciparum* (заражение).

Предупреждение малярии прежде всего относится к профилактическим мерам, когда у индивидуума не диагностирована малярия (либо диагностирование не осуществляли, либо результаты диагностирования оказались отрицательными), и/или у индивидуума отсутствуют симптомы малярии. Предпочтительно предлагаемый в изобретении продукт вводят до заражения, например, *P. falciparum*. Однако предупреждение малярии включает также «постэкспозиционную профилактику» (ПЕР), т.е. превентивное лечение после возможного заражения *P. falciparum* infection, например, после укуса комара в очаге заражения *P. falciparum*. Предупреждение малярии является особенно важным у индивидуумов, имеющих высокий риск заражения, например, индивидуумов, которые находятся в очагах малярии (например, индивидуумов, которые живут в очагах заражения малярией или путешествуют в очагах заражения малярией).

Таким образом, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, предпочтительно применяют для предупреждения малярии у индивидуумов, у

которых не диагностирована малярия, или у индивидуумов, у которых не обнаружены симптомы малярии.

В противоположность этому, при терапевтических мерах у индивидуума, как правило, диагностирована малярия и/или проявляются симптомы малярии.

- 5 Следует отметить, что понятия «лечение» и «терапия»/«терапевтическое лечение» малярии включают (полное) исцеление, а также ослабление малярии.

Таким образом, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, предпочтительно применяют для лечения малярии у индивидуумов, у которых диагностирована малярия, или у индивидуумов, у которых обнаружены симптомы малярии.

Предпочтительно также пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, применяют для предупреждения и/или лечения малярии у бессимптомных индивидуумов. У этих индивидуумов малярия может быть диагностирована или не диагностирована.

Предпочтительно пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту,

предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, применяют для предупреждения малярии, при этом пептид, предлагаемый в
5 настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении,
10 вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят за три месяца до (возможного) заражения плазмодием, предпочтительно за один месяц до (возможного) заражения плазмодием, более предпочтительно за две недели до (возможного) заражения
15 плазмодием, еще предпочтительно за одну неделю до (возможного) заражения плазмодием и наиболее предпочтительно за один день до (возможного) заражения плазмодием. Указанная схема лечения относится прежде всего к профилактическим мерам.

Как правило, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок,
20 предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем
25 изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить однократно или повторно. Таким образом, после первого введения пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы,
30 предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, вектора, предлагаемого в настоящем изобретении,

клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно осуществлять одно или несколько последующих введений, предпочтительно с использованием одной дозы в день или через день в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 1, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 дня. Предпочтительно также после первого введения пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно осуществлять одно или несколько последующих введений, предпочтительно с использованием одной дозы или двух доз в неделю в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 1, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 недели. Предпочтительно также после первого введения пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно осуществлять одно или несколько последующих введений, предпочтительно с использованием одной дозы каждые 2 или 4 недели в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 1, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 недели. Предпочтительно также после первого введения пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, вектора, предлагаемого в настоящем изобретении,

клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно осуществлять одно или несколько последующих введений, предпочтительно с использованием одной дозы каждые два или четыре месяца в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 месяца. Предпочтительно также после первого введения пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, предлагаемой в настоящем изобретении, вектора, предлагаемого в настоящем изобретении, клетки, предлагаемой в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, можно осуществлять одно или несколько последующих введений, предпочтительно с использованием одной дозы один или два раза в год в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

Предпочтительно, пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят в виде (одной) дозы, составляющей от 0,005 до 100 мг/кг веса тела, предпочтительно в виде (одной) дозы, составляющей от 0,0075 до 50 мг/кг веса тела, более предпочтительно в виде (одной) дозы, составляющей от 0,01 до 10 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно в виде (одной) дозы, составляющей от 0,05 до 5 мг/кг веса тела, и наиболее предпочтительно в виде (одной) дозы, составляющей от 0,1 до 1 мг/кг веса тела.

Пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, белок, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобную частицу, предлагаемую в настоящем изобретении, белковую наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, предлагаемое/предлагаемый в

настоящем изобретении, нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, или фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить любым из
5 многочисленных путей, включая оральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, внутрибрюшинный, внутритрахеальный, внутрижелудочковый, трансдермальный, чрескожный, местный, подкожный, внутриносовой, энтеральный, подъязычный, внутривагинальный или ректальный пути. Предпочтительными являются
10 внутривенное введение или подкожное введение, или внутримышечное введение, и наиболее предпочтительным является внутривенное введение или подкожное введение.

Таким образом, в настоящем изобретении предложен также способ предупреждения и/или лечения малярии у индивидуума, где способ включает
15 введение индивидууму, который нуждается в этом

- (I) пептида, предлагаемого в настоящем изобретении;
- (II) белка, предлагаемого в настоящем изобретении;
- (III) нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;
- 20 (IV) вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении;
- (V) белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении;
- (VI) антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении;
- (VII) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или фрагменты
25 антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;
- (VIII) вектора, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении;
- (IX) клетки, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит
30 вектор, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или
- (X) фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении.

Предпочтительные варианты указанного способа соответствуют предпочтительным вариантам применения в медицине, которые описаны выше.

Дополнительное применение и наборы

Следующим объектом настоящего изобретения является также применение
5 антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для мониторинга качества противомаларийной вакцины путем проверки того, что антиген указанной вакцины содержит специфический эпитоп в правильной
10 конформации. Предпочтительные антигены, содержащиеся в такой противомаларийной вакцине, следует проверять на наличие пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, который описан выше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению

- (I) пептида, предлагаемого в настоящем изобретении;
- (II) белка, предлагаемого в настоящем изобретении;
- 15 (III) нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;
- (IV) вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении;
- (V) белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении;
- (VI) антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем
20 изобретении;
- (VII) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;
- (VIII) вектора, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении;
- 25 (IX) клетки, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или
- (X) фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для диагностирования заражения малярией.

30 Кроме того, предложено применение

- (I) пептида, предлагаемого в настоящем изобретении;
- (II) белка, предлагаемого в настоящем изобретении;

(III) нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем изобретении;

(IV) вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении;

(V) белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении;

5 (VI) антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении;

(VII) нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении;

10 (VIII) вектора, который содержит нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении;

(IX) клетки, которая экспрессирует антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, или которая содержит вектор, предлагаемый в настоящем изобретении; и/или

15 (X) фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, для обнаружения заражения плазмодием выделенного образца крови (например, цельной крови, сыворотки и/или плазмы).

Методы диагностирования могут включать приведение в контакт антитела или пептида/белка, предлагаемого в настоящем изобретении, с образцом.

20 Указанные образцы могут быть выделены из организма индивидуума, например, представлять собой выделенный образец ткани, полученный, например, из носовых протоков, околоносовых пазух, слюнных желез, легкого, печени, поджелудочной железы, почки, уха, глаза, плаценты, пищеварительного тракта, сердца, яичников, гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, головного мозга, кожи или крови, предпочтительно плазмы или сыворотки. Методы
25 диагностирования могут включать также детекцию комплекса антиген/антитело, прежде всего после приведения в контакт антитела или пептида/белка, предлагаемого в настоящем изобретении, с образцом. Указанную стадию детекции, как правило, осуществляют «у прибора», т.е. без какого-либо контакта с организмом человека или животного. Примеры методов детекции хорошо
30 известны специалисту в данной области, и они включают, например, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

Следующим объектом настоящего изобретения является также набор компонентов, содержащий по меньшей мере один пептид, предлагаемый в

настоящем изобретении, по меньшей мере один белок, предлагаемый в
настоящем изобретении, по меньшей мере одну вирусоподобную частицу,
предлагаемую в настоящем изобретении, по меньшей мере одну белковую
наночастицу, предлагаемую в настоящем изобретении, по меньшей мере одну
5 фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, по
меньшей мере одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент,
предлагаемое/предлагаемый в настоящем изобретении, по меньшей мере одну
нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении, по меньшей
мере один вектор, предлагаемый в настоящем изобретении, по меньшей мере
10 одну клетку, предлагаемую в настоящем изобретении, и/или по меньшей мере
одну фармацевтическую композицию, предлагаемый в настоящем изобретении.
Кроме того, набор может содержать листовку с инструкциями по применению
пептида, предлагаемого в настоящем изобретении, белка, предлагаемого в
настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок или
15 пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, вирусоподобной частицы,
предлагаемой в настоящем изобретении, белковой наночастицы, предлагаемый в
настоящем изобретении, антитела или фрагмента антитела, предлагаемого в
настоящем изобретении, нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или
фрагменты антитела, предлагаемые в настоящем изобретении, вектора,
20 содержащего нуклеиновую кислоту, предлагаемую в настоящем изобретении,
клетки, экспрессирующей антитело или пептид, предлагаемое/предлагаемый в
настоящем изобретении, или содержащей вектор, предлагаемый в настоящем
изобретении, и/или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем
изобретении, и/или средства для введения пептида, предлагаемого в настоящем
25 изобретении, белка, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой
кислоты, которая кодирует белок или пептид, предлагаемый в настоящем
изобретении, вирусоподобной частицы, предлагаемой в настоящем изобретении,
белковой наночастицы, предлагаемой в настоящем изобретении, антитела или
фрагмента антитела, предлагаемого в настоящем изобретении, нуклеиновой
30 кислоты, которая кодирует антитело или фрагменты антитела, предлагаемые в
настоящем изобретении, вектора, содержащего нуклеиновую кислоту,
предлагаемую в настоящем изобретении, клетки, экспрессирующей антитело или
пептид, предлагаемый в настоящем изобретении, или содержащей вектор,

предлагаемый в настоящем изобретении, и/или фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, такого как шприц или резервуар.

Краткое описание чертежей

Ниже представлено краткое описание прилагаемых чертежей. Чертежи предназначены для более подробной иллюстрации настоящего изобретения. Однако они не направлены на какое-либо ограничение сущности изобретения.

На чертежах показано:

на фиг. 1 - приведенный для иллюстрации примера 1 пример окрашивания спорозоитов *P. falciparum* моноклональными антителами MGG1, MGG2, MGG3, MGG4 и MGG8 (каждое из которых основано на генах VH/VL антител, выделенных из донора G) и контрольным антителом ВКС3. Спорозоиты метили с помощью SYBR Green I и инкубировали с моноклональными антителами.

Детекцию антител проводили с помощью античеловеческого IgG, конъюгированного с флуорофором;

на фиг. 2 - приведенное для иллюстрации примера 2(А) схематическое изображение применяемого анализа, и 2(В)- данные об ингибировании траверса (пересечение в поисках пригодных хозяев) и инвазии спорозои́та (ISTI) в гепатоцитах человеческими моноклональными антителами MGG1, MGG2, MGG3, MGG4, MGG8, MGH1, MGH2, MGH3 и контрольным антителом 2A10;

на фиг. 3 - приведенное для иллюстрации примера 2(А), схематическое изображение плана эксперимента *in vivo* на гуманизированной мышинной модели для оценки инвазии спорозоитов, и 2(В) - снижение *in vivo* количества спорозоитов отобранными антителами MGG4, MGG8, MGH1, MGH2 и MGH3;

на фиг. 4 - приведенное для иллюстрации примера 3(А) схематическое изображение циркумспорозоитного белка *P. falciparum*. SP, сигнальный пептид; RI, область I. На фиг. 4(В) - последовательность PfCSP (изолят NF54, Uniprot, код доступа P19597; SEQ ID NO: 24). Функционально важная область I выделена жирным шрифтом. На фиг. 4(В) - последовательность CSP-пептидов, которые тестировали в отношении связывания антителами: 22-110-пептид (SEQ ID NO: 27), NPDP-пептид (SEQ ID NO: 23) и NANP-пептид (SEQ ID NO: 26).

Аминокислоты, принадлежащие области I, выделены жирным шрифтом;

на фиг. 5- приведенные для иллюстрации примера 3 данные о связывании моноклональных антител с различными пептидами, полученные с помощью

ELISA. Тестировали различные разведения антител в отношении связывания с CSP-пептидами (последовательности представлены на фиг. 4), и рассчитывали величины EC_{50} для каждого антитела. Антитела, которые тестировали на мышинной модели *in vivo*, выделены прямоугольником. Два антитела, для которых обнаружена самая высокая защита на этой модели (MGG4 и MGH2), характеризовались хорошим связыванием с пептидом NPDP, и для их создания применяли VH3-30. Для создания всех других антител, которые отличались сильным связыванием с NPDP ($EC_{50} < 100$ нг/мл), также применяли VH3-30. Одно антитело, MGV3, связывалось относительно слабо с NPDP и 22-110-пептидом, но не с областью повтора NANP;

на фиг. 6 - приведенные для иллюстрации примера 4 данные о связывании моноклональных антител MGV3, MGG4, MGU5 и MGG1 с перекрывающимися пептидами из CSP. Представлена только область CSP, для которой обнаружено связывание моноклональными антителами;

на фиг. 7 - приведенные для иллюстрации примера 5 данные об ингибировании связывания MGV3 различными моноклональными антителами. Ингибирование связывания рассчитывали на основе медианной интенсивности флуоресценции (FI) связывания IgG со спорозоидами. MGU3 представляет собой антитело, которое связывается с С-концом CSP, MGV3 связывается с NPDP-областью на N-конце, а остальные антитела связываются с областью повтора CSP;

на фиг. 8 - приведенные для иллюстрации примера 6 результаты идентификации антител, связывающихся с С-концевым сайтом связывания в CSP. В целом, метод состоял в следующем: С-концевой пептид 282–383 применяли для сенсibilизации в концентрации 1 мкг/мл, и супернатанты В-клеток тестировали в разведениях от 1/3 до 1/648. Установлено, что антитело MGU3 могло связываться с пептидом, а MGU1, MGU5 и MGU8, представленные в качестве примеров антител, не обладали способностью связываться с пептидом.

Примеры

Ниже представлены конкретные примеры, иллюстрирующие различные варианты осуществления изобретения и объекты изобретения. Однако объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления изобретения, которые представлены в настоящем описании. Приведенные ниже

препараты и примеры даны с целью лучшего его понимания и воплощения на практике специалистами в данной области. Однако объем настоящего изобретения не ограничен приведенными в качестве примера вариантами осуществления изобретения, которые предназначены только для иллюстрации
5 отдельных объектов изобретения и методов, которые функционально эквивалентны тем, которые подпадают под объем изобретения. Фактически различные модификации изобретения в дополнение к представленным в настоящем описании, должны стать очевидны специалистам в данной области после ознакомления с приведенным выше описанием, сопровождающими его
10 чертежами и приведенными ниже примерами. Все указанные модификации подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1:Выделение человеческих моноклональных антител, которые связываются с спорозонтами *P. falciparum*

Четыре донора из Танзании (обозначенные как доноры G, H, U и V),
15 которые имели защиту от провокационного заражения малярией, отбирали для выделения человеческих моноклональных антител. Для этого моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из образцов крови четырех доноров. IgG В-клеток памяти выделяли из замороженных моноклеарных клеток периферической крови (PBMC) с помощью магнитного сортирования клеток.
20 В-клетки инкубировали с 0,5 мкг/мл антител к CD19-PECy7 в течение 20 мин на льду и затем инкубировали с покрытыми мышинным антителом к PE микрогранулами в течение 30 мин на льду. Затем клетки окрашивали с помощью конъюгированного с Alexa Fluor 647 козьего античеловеческого IgG в концентрации 3,75 мкг/мл в течение 20 мин на льду и сортировали с помощью
25 FACS. Согласно методу, описанному ранее у Traggiai и др., Nat Med. 10, 2004, сс. 871-875, В-клетки после сортирования иммортализовывали с использованием вируса Эпштейна-Барра (EBV) и выращивали в виде культур единичных клеток в присутствии CrG и облученных PBMC-клеток-фидеров. Через 14 дней супернатанты культур подвергали скринингу с помощью
30 высокопроизводительного проточного цитометра в отношении их способности окрашивать спорозонты. В этом анализе спорозонты метили с помощью 6,25× SYBR Green I и инкубировали с супернатантами культур В-клеток в разведении 1/2 в течение 30 мин при комнатной температуре. Не используя стадию

промывки, спорозои́ты затем инкубировали с конъюгированным с Alexa Fluor 647 козьим античеловеческим IgG в концентрации 1 мкг/мл в течение 1 ч при 4°C и анализировали с помощью метода проточной цитометрии.

Для окрашивания спорозоитов с использованием моноклональных антител спорозои́ты окрашивали с помощью 6,25× SYBR Green I и инкубировали с моноклональными антителами в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем спорозои́ты однократно промывали и окрашивали конъюгированным с Alexa Fluor 647 козьим античеловеческим IgG в концентрации 2,5 мкг/мл в течение 30 мин при комнатной температуре и анализировали с помощью проточной цитометрии.

Пример окрашивания спорозоитов представлен на фиг. 1. На фиг. 1 представлен пример окрашивания спорозоитов *P. falciparum* моноклональными антителами MGG1, MGG2, MGG3, MGG4 и MGG8 (каждое из которых основано на генах VH/VL антител, выделенных из донора G) и применяемым в качестве отрицательного контроля антителом.

Позитивные по результатам анализа культуры размножали и гены VH и VL из индивидуальных клонов секвенировали и клонировали в экспрессионных векторах для человеческих IgG1, Igκ и Igλ (любезно предоставленных Michel Nussenzweig, Rockefeller University, Нью-Йорк, США) практически согласно описанному методу (Tiller T., Meffre E., Yurasov S., Tsuiji M., Nussenzweig M.C., Wardemann H. Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning. J Immunol Methods 329, 2008, сс. 112-124) и экспрессировали путем кратковременной трансфекции клеток Expi293F с использованием полиэтиленимина (ПЭИ).

В таблице 5 ниже представлены примеры человеческих моноклональных антител, для которых установлено, что они связываются со спорозоитами *P. falciparum*, наряду с частотой встречаемости VH и VL (см. в таблицах 1 и 2 SEQ ID NO):

Таблица 5

		Тяжелая цепь		Легкая цепь	
		VH	JH	VL	JL
Донор G	MGG1	VH3-20	JH6	VL1-51	JL3
	MGG2	VH3-74	JH5	VL7-46	JL2/JL3
	MGG3	VH3-30	JH2	VK2-29	JK1
	MGG4	VH3-30	JH3	VK4-1	JK4

		Тяжелая цепь		Легкая цепь	
		VH	JH	VL	JL
	MGG8	VH3-73	JH5	VK2D-29	JK1
Донор Н	MGH1	VH1-2	JH4	VK2-30	JK2
	MGH2	VH3-30	JH4	VK2-30	JK1
	MGH3	VH3-21	JH4	VK1-47	JK3
Донор U	MGU1	VH3-30	JH3	VL4-69	JL3
	MGU3	VH3-48	JH4	VK1-33	JK4
	MGU5	VH3-30	JH3	VK1-33	JK4
	MGU8	VH3-30	JH3	VK1-33	JK1/JK4
	MGU10	VH3-30	JH3	VL4-69	JL3
	MGU11	VH3-33	JH3	VK2-30	JK3
	MGU12	VH3-30	JH3	VK1-5	JK1
Донор V	MGV3	VH3-66	JH6	VK3-20	JK2

Пример 2: У нескольких моноклональных антител обнаружено эффективное антиспорозоитное действие *in vitro* и *in vivo*

В течение печеночной стадии жизненного цикла *Plasmodium* спорозоиты часто осуществляют траверс гепатоцитов перед продуктивной инвазией гепатоцитов-мишеней. Применяемые в качестве примеров моноклональные антитела MGG1, MGG2, MGG3, MGG4, MGG8, MGH1, MGH2 и MGH3 (см. в таблицах 1 и 2 SEQ ID NO:) тестировали *in vitro* в отношении их способности ингибировать траверс и инвазию в гепатоциты спорозоитов. Для этой цели применяли количественный основанный на применении проточной цитометрии анализ, описанный у Kaushansky A., Rezakhani N., Mann H., Kappe S.H., Mol Biochem Parasitol. 183(1), 2012, сс.100-103. Схематическое изображение этого анализа представлено на фиг. 2А. В целом, метод состоял в следующем: в этом анализе клеточную линию гепатоцитов HC04 заражали спорозоитами *P. falciparum* в присутствии ФИТЦ-декстрана. Траверс спорозоитов измеряли по поглощению ФИТЦ-декстрана, который мог проникать в гепатоциты через поврежденные в процессе траверса мембраны. Инвазию спорозоитов измеряли путем окрашивания спорозоитов в гепатоцитах с помощью антитела к циркумспорозоитному белку (анти-CSP). В качестве контроля применяли мышинное моноклональное антитело 2A10, мишенью которого является область повтора NANP циркумспорозоитного белка (Zavala F. и др., J. Exp. Med. 157, 1983, сс. 1947–1957; Wirtz R.A. и др., Bulletin of the World Health Organization 65(1), 1987, сс. 39–45).

Результаты представлены на фиг. 2Б. В данном опыте измеряли процент инвазии спорозоитов или их траверс в присутствии представляющего интерес моноклонального антитела в сравнении с добавленным неродственным IgG. Низкий процент означает высокое ингибирование моноклональным антителом. В этом анализе MGG4, MGH1, MGH2 и MGH3 проявляли наиболее высокий уровень ингибирования инвазии спорозоитов. В результате эти антитела наряду с MGG8 отобраны для дополнительного изучения.

Затем отобранные моноклональные антитела изучали с использованием модели мышей с «химерной» печенью FRG huHEP (мышь с трансплантированными человеческими гепатоцитами), описанной у Sack с соавторами (Sack и др., *Infection and Immunity* 82(2), 2014, сс. 808-817. Model for in vivo assessment of humoral protection against malaria sporozoite challenge by passive transfer of monoclonal antibodies and immune serum) и, в частности, также у Vaughan с соавторами (Vaughan и др., *J Clin Invest* 122, 2012, сс. 3618-3628. The FRG huHEP liver-chimeric mouse model measures sporozoite invasion and liver-stage parasite multiplication in mice with humanized livers). Схематическое изображение плана эксперимента представлено на фиг. 3А. При использовании указанной модели антитела сначала инъецировали мышам, которых затем заражали спорозоитами *P. falciparum* путем укуса комара через 16-24 ч. Затем определяли паразитарную нагрузку печени путем визуализации через 6 дней после заражения.

Результаты представлены на фиг. 3Б. Измеряли нагрузку печени мышей, которым инъецировали представляющее интерес моноклональное антитело, и рассчитывали в виде процента от нагрузки печени мышей, которым инъецировали неспецифический IgG. Самое большое снижение нагрузки печени обнаружено у мышей, которым инъецировали антитело MGG4 или MGH2 (обнаружено лишь 2,5% и 5,5% нагрузки печени по сравнению с применяемыми в качестве отрицательного контроля мышами соответственно).

Пример 3: Эффективные моноклональные антитела отличаются различными схемами связывания с CSP, и для них важно применение VH3-30

Циркумспорозоитный белок (CSP) плазмодия представляет собой иммуномодуляторный белок, который покрывает всю поверхность спорозоида и играет важную роль в функции спорозоида. Как продемонстрировано на фиг. 4А,

этот белок содержит N-концевой сегмент, начинающийся с сигнального пептида (SP) и заканчивающийся областью I (RI). Область I представляет собой пентапептид (KLKQP; SEQ ID NO: 25), который участвует в связывании с гепатоцитами и слюнными железами комаров. В CSP за областью I расположена область повтора NANP, которая является иммунодоминантным сайтом для антител, и C-концевой тромбоспондинподобный домен, который содержит Т-клеточные эпитопы (фиг. 4А). На фиг. 4Б представлена приведенная в качестве примера последовательность циркумспороzoитного белка изолята *P. falciparum* NF54 (SEQ ID NO: 24).

Подход на основе агонистов антигенов, описанный в примере 1, применяли для идентификации любого антитела, обладающего способностью связываться с поверхностью спороzoита. При применении этого подхода установлено, что все антитела, представленные в таблице 5, связывались с CSP, что подтверждает иммунодоминантность этого белка (данные не представлены).

Затем оценивали связывание антител с пептидами из различных частей CSP, указанными на фиг. 4В. При осуществлении этого анализа половину площади 96-луночных планшетов для ELISA сенсibilизировали полным рекомбинантным CSP (SEQ ID NO: 24; 1 мкг/мл), NANP-пептидом (SEQ ID NO: 26; 2 мкг/мл), NPDP-пептидом (SEQ ID NO: 23; 5 мкг/мл) или 22-110-пептидом (SEQ ID NO: 27; 1 мкг/мл) в течение ночи при 4°C. Планшеты блокировали с помощью 1% бычьего сывороточного альбумина в ЗФР и инкубировали с титрованными антителами, а затем с конъюгированным с АР козьим античеловеческим IgG. Затем планшеты промывали, добавляли субстрат (п-NPP) и планшеты считывали при 405 нм.

Результаты представлены на фиг. 5, где антитела, которые изучали на мышинной модели *in vivo*, выделены прямоугольником. Важно отметить, что из пяти протестированных в анализе *in vivo* антител (MGG4, MGG8, MGH1, MGH2, MGH3), два антитела, у которых обнаружена наиболее высокая функциональность в анализе *in vivo* (MGG4, MGH2, см. пример 2), отличались высоким связыванием с NPDP-пептидом (SEQ ID NO: 23), т.е. в CSP с областью стыка между N-концом и областью повтора NANP. Три другие протестированные с помощью анализа *in vivo* антитела (MGG8, MGH1, MGH3) отличались лишь слабым или незначительным связыванием с этой областью. В

противоположность этому, аффинность связывания с пептидом, содержащим только область повтора или полный CSP, не отличалась у антител с различной функциональной способностью при оценке с помощью анализа *in vivo*.

Важно подчеркнуть, что область CSP, с которой связываются наиболее эффективные антитела MGG4 и MGH2, т.е. стык между N-концом и областью повтора NANP, не включена в наиболее популярную (лидерную) противомаларийную вакцину RTS,S. В отличие от этого, RTS,S включает C-концевую половину области повтора NANP и C-концевой домен. Результаты, полученные при создании настоящего изобретения, позволяют предположить, что стык между N-концом и областью повтора NANP является важной мишенью антител из защищенных индивидуумов, которые обладали наиболее эффективной функцией на модели *in vivo*. Не вдаваясь в какую-либо теорию, авторы изобретения высказали предположение о том, что эта область может быть важной из-за близости к области I, которая, вероятно является мишенью паразитарных протеаз, которые расщепляют N-конец CSP в процессе инвазии в гепатоциты (Corpi и др., J Exp Med 208, 2011, сс. 341-356; Corpi и др., J Exp Med 201, 2005, сс. 27-33).

Другие антитела, отличающиеся высоким связыванием с NPDP-пептидом (SEQ ID NO: 23), включают MGG3, MGU5, MGU8 и MGU12.

Кроме того, во всех антителах, которые отличались высоким связыванием с NPDP-пептидом (MGG4, MGH2, MGG3, MGU5, MGU8 и MGU12), использовали VH3-30, что позволяет предположить, что применение этого VH является предпочтительным для связывания с указанной имеющей решающее значение областью.

Для одного антитела, MGV3, установлено сравнительно слабое связывание с NPDP-пептидом и с 22-110-пептидом, но не с NANP-пептидом. Это свидетельствует о том, что указанное антитело MGV3 распознает N-конец CSP и NPDP-область, но не распознает область повтора NANP. Таким образом, MGV3, вероятно, слабо связывается с N-концом по сравнению с сайтом связывания MGG4, MGH2, MGG3, MGU5, MGU8 и MGU12.

Установлено, что другие антитела отличались высоким связыванием с NANP-пептидом, но слабым связыванием, если вообще связывались с ними, с NPDP-пептидом и 22-110-пептидом, что позволяет идентифицировать сайт

связывания в (середине) области NANP-повтора. Указанные антитела включают MGU11, MGU1, MGH3, MGH1, MGG8 и в меньшей степени MGG2 и MGG1.

Только для антитела MGU3 не выявлено связывания с любым из применяемых CSP-пептидов (22-110, NPDP-пептид, NANP-пептид), хотя для него характерно связывание с полным PfCSP. Это может свидетельствовать о присутствии сайта связывания для MGU3, локализованного на С-конце NANP-повтора в CSP.

Пример 4: Точное картирование эпитопа для моноклональных антител

Для точной идентификации области CSP, таргетируемой моноклональными антителами, осуществляли картирование линейных эпитопов для отобранных антител против CSP (PEPperMAP® фирмы PEPperPRINT GmbH, Хайделберг, Германия). Для этой цели оценивали связывание антител MGV3, MGG4, MGU5 и MGG1 с набором состоящих из 15 аминокислот (15-ак) пептидами CSP (со сдвигом на одну аминокислоту), перекрывающими полный белок (фиг. 6). В целом, метод состоял в следующем: последовательность циркумспороzoитного белка (CSP) элонгировали с помощью нейтральных GSGSGSG-линкеров (SEQ ID NO: 28) на С- и N-концах во избежание присутствия укороченных пептидов. Элонгированную антигенную последовательность транслировали в линейные состоящие из 15 аминокислот пептиды с пептид-пептидным перекрытием 14 аминокислот (фиг. 6). Полученные микромассивы CSP-пептида, содержащие 457 различных пептидов, наносили с дублированием (914 пептидных пятен), дополнительно используя общепринятые контрольные пептиды (по 2 пятна на каждый контроль), с-Мус-контроли (2 пятна) и набор контрольных НА-пептидов (82 пятна). Микромассивы CSP-пептидов инкубировали с образцами антител в концентрациях 1 мкг/мл, 10 мкг/мл и 100 мкг/мл в буфере для инкубации с последующим окрашиванием вторичными и контрольными антителами, осуществляя считывание с помощью визуализирующей системы в LI-COR Odyssey. Количественное определение интенсивности пятен и описание пептидов осуществляли с помощью анализатора PepSlide®.

Результаты представлены на фиг. 6. Установлено, что MGV3, которое распознает N-концевой пептид и NPDP-пептид (фиг. 5), но не область повтора NANP, вероятно, связывается с мотивом NPDP, в то время как MGG4 и MGU5

обладают способностью связываться с первым повтором NANP, примыкающим к этой области.

Пример 5: Ингибирование связывания MGV3 с интактными спорозонтами

Далее решали вопрос о том, могут ли моноклональные антитела MGG1, MGG4, MGU5 и MGU3 ингибировать связывание MGV3 с интактными спорозонтами в анализе блокирования связывания (BOB). При осуществлении этого анализа спорозонты окрашивали 3,3× SYBR Green I и инкубировали с титрованными моноклональными антителами (от 0,1 до 100 мкг/мл) в течение 20 мин при комнатной температуре. Далее без промывки спорозонты инкубировали с меченым биотином MGV3 в концентрации 10 мкг/мл в течение 20 мин при комнатной температуре. Спорозонты промывали дважды, инкубировали со стрептавидином, конъюгированным с Alexa Fluor 647, в течение 20 мин при комнатной температуре и анализировали с помощью проточной цитометрии. Снижение медианной интенсивности флуоресценции (медианная FI) в канале Alexa Fluor 647 применяли для измерения степени ингибирования связывания биотинилированного MGV3.

Результаты представлены на фиг. 7. Установлено, что MGG4 и MGU5, которые отличаются высоким связыванием с NDPD-пептидом и обладали способностью связываться с первым повтором NANP по результатам, полученным на основе массива пептидов (фиг. 6), могли ингибировать связывание MGV3, в то время как MGG1, которое также связывалось вне N-конца, не обладало способностью эффективно ингибировать связывание. Это подтвердило, результаты, полученные в примерах 3 и 4, о том антитела, связывающиеся с NDPD-пептидом, такие как MGG4 и MGU5, связывались сильнее с N-концевой областью CSP, чем те антитела, которые не связывались с NDPD-пептидом, такие как MGG1 и MGU3. В целом, эти данные позволяют предположить, что антитела, связывающиеся с NDPD-пептидом, такие как MGG4 и MGU5, обладают эффективной функциональной активностью благодаря их способности связываться с областью, расположенной ближе к N-концу.

Следует отметить, что немеченое MGV3 не могло ингибировать связывание, поскольку в целом это антитело связывалось с низкой аффинностью со спорозонтами и применяемая концентрация биотинилированного MGV3 была существенно ниже его точки насыщения.

Пример 6: Идентификация антител, связывающихся с С-концевым сайтом связывания с CSP

Поскольку результаты, полученные в примере 3 (фиг. 5), позволяют предположить, что из всех изученных антител только антитело MGU3 связывалось с С-концевым сайтом связывания в CSP, оценивали способность различных антител связываться с С-концом CSP.

Для этой цели осуществляли практически такой же эксперимент, что и описанный в примере 3, с применением антител, которые представлены в таблице 1. Однако вместо тестируемых CSP-пептидов, которые описаны в примере 3 (т.е. 22-110-пептид, NPDP-пептид, NANP-пептид), в настоящем эксперименте применяли С-концевой пептид 282 – 383 (SEQ ID NO: 312). В целом, метод состоял в следующем: С-концевой пептид 282 – 383 применяли для сенсibilизации в концентрации 1 мкг/мл, а супернатанты В-клеток изучали в разведении от 1/3 до 1/648.

Результаты, полученные для отобранных антител MGU1, MGU3, MGU5 и MGU8 представлены на фиг. 8 (данные для остальных антител из таблицы 1 не представлены). Как и ожидалось из результатов, полученных в примерах 3 и 5, только антитело MGU3 связывалось с С-концевым пептидом 282–383, в то время как все остальные протестированные антитела не связывались с С-концом CSP. Эти результаты подтвердили, что антитело MGU3 связывается с С-концом CSP, в то время как другие антитела не связываются с этой областью CSP.

Таблица последовательностей и SEQ ID NO: (перечень последовательностей)

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 1	NPDP	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 2	NPDPN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 3	NPDPNA	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 4	NPDPNAN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 5	NPDPNANP	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 6	NPDPNANPN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 7	GNPDPNANP	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 8	GNPDPNANPN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 9	DGNPDPNANP	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 10	NPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 11	DGNPDPNANPN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 12	GNPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 13	DGNPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 14	ADGNPDPNANPN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 15	QPADGNPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 16	ADGNPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 17	PADGNPDPNANPNK	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 18	ADGNPDPNANPNKN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 19	PADGNPDPNANPNKN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 20	QPADGNPDPNANPNKN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 21	PADGNPDPNANPNKNN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 22	QPADGNPDPNANPNKNN	эпитоп CSP
SEQ ID NO: 23	KQPADGNPDPNANPNKNN	NPDP-пептид
SEQ ID NO: 24	MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVL NELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSLKKN SRSLGENDDGNNEDNEKLRKPKHKKLKQPADGNP DPNANPNVDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNANP NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNVDPNA NPANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANS AVKNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSV TCGNGIQVRIKPGSANKPKDEL DYANDIEKKICKM EKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFLN	PfCSP
SEQ ID NO: 25	KLKQP	область I CSP
SEQ ID NO: 26	NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN ANPNANP	NANP-пептид
SEQ ID NO: 27	EYQCYGSSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYY YGKQENWYSLKKNRSRLGENDDGNNEDNEKLRK PKHKKLKQPADGNPDPNANPNV	22-110-пептид
MGG1		
SEQ ID NO: 28	GFTFDDYA	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 29	INWNGGST	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 30	ARLGRAAREYYYYYMDV	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 31	SSNIGNNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 32	DNN	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 33	LIY DNN KRP	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 34	GTWDSSLSAGV	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 35	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAAS GFTFDDYAM	VH aa

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
	SWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGR FTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTALYH CARLGR AAREYYYYYMDVWGKTTVTVSS	
SEQ ID NO: 36	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIY DNNKRPSGIPDRFSGSKSGTS ATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSLSAGVFGGGT KLTVLGQ	VL aa
SEQ ID NO: 37	ggattcacctttgatgattatgcc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 38	attaattggaatggtgtagcaca	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 39	gcgagacttgggagagcagcccttgagtactactactacatggacgtc	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 40	agetccaacattgggaataattat	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 41	gacaataat	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 42	ctcatttatgacaataataagcgaccc	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 43	ggcacatgggatagcagcctgagtgtggagtg	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 44	gaggtgcagctggtggagtctgggggaggtgtgtacggcctggggggtccct gagactctctgtgcagcctct ggattcacctttgatgattatgccatgagctgg gtccgccaagctccaggaagggtggtggtctctggt attaattggaa tggtgtagcacaggttatgcagactctgtgaaggccgattcaccatctccag agacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagccgagg acacggccttgatcactgt gcgagacttgggagagcagccctgagtacta ctactactacatggacgtctggggcaaggaccacggtcaccgtctctca	VH nuc
SEQ ID NO: 45	cagtctgtgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggt caccatctctgtcttgaagc agetccaacattgggaataattat gtatctg gtaccagcagctcccaggaacagccccaaactctcatttat gacaataataa gcgaccctcagggtctgaccgattctctggtccaagtctggcacgtcagc caccctgggcatcaccgactccagactggggacgaggccgattattactcg g gcacatgggatagcagcctgagtgtggagtgttcggcggagggaaccaag ctgaccgtctaggtcag	VL nuc
MGG2		
SEQ ID NO: 46	GFTLNNYW	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 47	INIDGSTT	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 48	AKGSIKAGGFWSGYSNWFD	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 49	PGPVTSGHY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 50	DTS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 51	LIY DTS NKH	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 52	LLSYGGAPV	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTLNNYWM HWVRQAPGKGLVWVAHINIDGSTTTYADSVKGRF TISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGSIK AGGFWSGYSNWFD PWGQGLTVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 54	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCDSD PGPVTSGHY P YWFQQKPGQVPRTLIY DTS NKHSWTPARFSGSLLG GKAALTLGAQPEDEADYY CLLSYGGAPV FGGGT KLTVL	VL aa
SEQ ID NO: 55	ggattcacctcaataactactgg	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 56	attaatatcgatggcagtactaca	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 57	gcaaagggagattataagccggaggttttggagtgggtactccaactgg ttegacccc	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 58	cctggacctgtcaccagtgggtcattat	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 59	gataccage	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 60	ctgatttatgataccagcaacaacac	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 61	ctgctctcgatggtgggtgccccctgta	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 62	gaggtgcagctggtggagtccggggaggcttagttcagccgggggggtccc tgagactctctgtgcagcctct ggattcacctcaataactactggatgcactg	VH nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
	ggctccgccaagctccagggaaggggctggtctgggtcgacatattaatateg atggcagtaactacaac tacgcggactccgtgaagggccgattaccatctcc agagacaacgccaagaacacgctgtatctgcaaataaacagctctgagagccga ggacacggctgtctattactgtgcaaaagggaagtattaaggccggaggtttt ggagtggttactccaactgg tgcacccctggggccagggaacacctggtcac cgtctctcag	
SEQ ID NO: 63	caggctgtggtgactcaggagccctcactgactgtgtccccaggaggacagt cactctcactgtgactccgacct ggacctgtcaccagtgg tcattatcccta ctggttccagcagaagcctggccaagtccccaggacactgatttatgataccag caacaaacactcctggacacctgcccgggtttcaggctccctcctgggggcaa agctgcctgacctttcgggtgcgcagcctgaggatgaggctgactattactg cctgctctcgtatgggtgggtgcccctgtattcggcggagggaacaaactgaccg tcctaa	VL nuc
MGG3		
SEQ ID NO: 64	GFTFSTFG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 65	IWYDGSSK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 66	VKVGANWGWRYFDL	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 67	QSLHSDGNTY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 68	EVS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 69	LIYEVSSRF	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 70	MQGIHSWT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 71	QEQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAAS GFTFSTFGM HWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSSKY HADSVKG RFTISRDNKSTLYLQMNSLRAEDTAMYY CVKVG ANWGWRYFDLWGRGTLTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 72	DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCKSS QSLHSDGNT YLSWYLQKPGQSPQLLI YEVSSRF SGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEADDTGQVY YCMQGIHSWT FGQGT KVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 73	gattcaccttcag tacettggc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 74	atctggtatgatgga agtagtaaa	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 75	gtgaaagtcggagctaactggggatggaggtacttcgatctc	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 76	cagagcctcctacatagt gatggaacacctat	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 77	gaagtttc	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 78	ctgatctatga agtttc agccggttc	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 79	atgcaaggcatacactcgtggacg	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 80	caggagcaactggtagtctggggaggcgtggtccagcctgggaagtccc tgagactctcctgtgcagcctct ggattcaccttcag tacettggcatgcactg ggctccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagtc atctggtat gatggaagtagtaata accatgcagactccgtgaagggccgattaccatctc cagagacaattccaagagcacgctgtatctgcaaataaacagcctgagagctga ggacacggctatgtattactgt gtgaaagtcggagctaactggggatggaggt acttcgatctctggggccgtggc accctggtcaccgtctcctcag	VH nuc
SEQ ID NO: 81	gatattgtgatgaccagactccactctctgtccgtcaccctggacagccgg cctccatctcctgcaagtctagt cagagcctcctacatagt gatggaacacc tatttgtcttggtac ctgcagaagccaggccagctctccacagctcctgatctatga agtttc agccgggtctctggagtgccagataggtcagcggcagcgggtcag ggacagatttcacactgaaatcagccgggtggaggctgacgatgttggggttt actactgc atgcaaggcatacactcgtggacg ttcggccaagggaaccaaggt ggaatcaaac	VL nuc
MGG4		
SEQ ID NO: 82	GFRFSDYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 83	IWYDGSNE	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 84	AKLLVGITTDVFDV	CDRH3 aa

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 85	QSVLSSSNKNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 86	WAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 87	LIYWASTRE	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 88	QQYYTASPF	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 89	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFRFSDYGM HWVRQAPGKGLEWVAL IWYDGSNESY LDSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNNLRTEDTAVYYC AKLLV GITTDVFDVWGQGT VTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 90	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSS QSVLSSSNKN NYLAWYQHKPRQPPKLLI YWASTRES GVDPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQYYTASPF FG GGTKVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 91	ggattcaggttcagtgcactatggc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 92	atatggtatgatggaagtaataa	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 93	gcgaaactactagtggaataactactgatgttttgatg	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 94	cagagtgtttatccagctccaacaataagaactac	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 95	tgggcattc	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 96	ctcatttactgggcattcaccgggaa	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 97	cagcaatattatactgttcccccatt	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 98	caggtgcagctggtgagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcagcctct ggattcaggttcagtgcactatggc atgcactg ggtccgccaggctccgggcaagggtggtggtggcactt atatggtat gatggaagtaataat ctatttagactccgtgaagggccgattcaccatctcc agagacaattccaagaacacactgtatctgcaaatgaacaacctgagaactgag gacacggctgtgtattactgt gcgaaactactagtggaataactactgatgtt tttgatgtctggggccaaggacagtggtcaccgtctcttcag	VH nuc
SEQ ID NO: 99	gacatcgtgatgaccagctctccagactccctggctgtgtctctgggcgagagg gccaccatcaactgcaggtccagcc cagagtgtttatccagctccaacaataa gaactact tagctgtggtaccagcacaaccacgacagcctcctaaactgtctatt tactgggcattc accgggaatccggggtccctgaccgattcagtggtgagcgg gtctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcaggctgaagatgtggca gtttattactgt cagcaatattatactgttcccccattt tcggcgaggggacca ggtagagatcaaac	VL nuc
MGG8		
SEQ ID NO: 100	GFMISGSV	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 101	IRDKANNEAT	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 102	TRGIIVGDTWHFDP	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 103	ESLLRSDGKTY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 104	EVS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 105	LMYEVSKRF	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 106	MQSIQLVT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 107	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAAS GFMISGSVLH WVRQASGKGLEWLGR IRDKANNEAT AYAASVKG RFTISRDDSKDTTYLQMNSLRIEDTAVYYC TRGIIV GDTWHFDPWGQGT LVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 108	DIVMTQTPLSLSVTPGQTASISCKSS ESLLRSDGKT YLYWYLQKPGQSPQLLMY EVSKRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEDDDVGIYYC MQSIQLVT FGQG TKVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 109	gggttcatgatcagtggtctgtt	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 110	attagagacaaagctaacaatgagcgaca	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 111	acgaggggtatcatagtaggtgacacctggcacttcgacccc	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 112	gagagcctcctgagaagcgatggaaagaccta	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 113	gaagtttcc	CDRL2 nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 114	ctgatgtatgaagtttccaagcgttc	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 115	atgcaaagtatacagcttggtgact	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 116	gaagtgcagctggtggagtcggggaggcctggtcagcctgggggggtccc tgaaactctctgtgcagcctctgggttcagtcagtggtgctgttctactg gggtccgccaggcctccgggaaaggctggagtggttgccgtattagagac aaagctaacaatgagggcagacatgtgcagcgtcggtgaaaggcaggttc accatctccagagatgattcaaggacacacatatctgcaaatgaacagcctg agaatcgaggacacggccgtgtattactgtacgaggggtatcatagtaggtga cacctggcacttcgaccctggggccagggaacctggtcaccgtctctcag	VH нук
SEQ ID NO: 117	gatattgtgatgaccagactccactctctgtccgtcaccctggacagacgg cctccatctctgcaagtctagtggagcctcctgagaagcgtggaaagac ctacttgattggtatctgcagaagccaggccagctccacagctcctgatgtatg aagtttccaagcgtctctggagtgccagataggttcagtgccagcgggtcag gaacagattttactgaaaatcagccgggtggagactgatgatgttgccattat tactgcatgcaaagtatacagcttggtgactttcgccaagggaaccaaggtgg aatcaaac	VL нук
MGH1		
SEQ ID NO: 118	GYTFDYY	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 119	INPYIGVS	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 120	AACSNVGCYVY	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 121	QSLVYSDGNTY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 122	KVS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 123	LIYKVSNRD	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 124	MQGTHWPD	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 125	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKTS GYTFDYYV HWVRQAPGHGLECMGW INPYIGVSKYAQKFQGR VTLTRDTSISTAYMEISRLTSDDTAVYY CAACSNV GCYVYWQGSLVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 126	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSS QSLVYSDGN TYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVAIYFC MQGTHWPD TFG QGKLEIK	VL aa
SEQ ID NO: 127	ggatacacgttcaccgactactat	CDRH1 нук
SEQ ID NO: 128	atcaatccttacattgggtctca	CDRH2 нук
SEQ ID NO: 129	gcggctttagtaacgttggtgctacgtctat	CDRH3 нук
SEQ ID NO: 130	caaagtctcgtgtacagtgtggaacacctac	CDRL1 нук
SEQ ID NO: 131	aaggtttct	CDRL2 нук
SEQ ID NO: 132	ctaatttataaaggtttctaatcgggac	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 133	atgcaaggtacacactggcctgacact	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 134	caggtgcagctggtgcagctcggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagt gagagtcctctgcaagacatct ggatacacgttcaccgactactat gtccactg gggtgcgacaggccccaggacacgggcttgagtgcattgggctgg atcaatcct tacattgggtgtctca agtatgcacagaagtttcagggcagggtcaccttgacc agggacacgtccatcagcacagcctacatgaaattagcaggctaacatctgac gacacggcgtctattactgt gcggctttagtaacgttggtgctacgtctatt ggggccagggtatcgtggtcaccgtctcctcag	VH нук
SEQ ID NO: 135	gatgttgatgactcagtcctcctcctgcccgtcaccctggacagccgg cctccatctctgcaggtctagt caaagtctcgtgtacagtgtggaacacc tacttgaattggttcagcagaggccaggccaatctccaaggcgcctaatttata aggtttctaatcgggactctggggtccagacagattcagcggcagtggtca ggcactgatttcactgaaaatcagcagggtggaggctgaggatgttgcattt atttctgcat gcaaggtacacactggcctgacact tttgccaggggaccaa ctggagatcaaac	VL нук
MGH2		

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 136	GFSFSSYA	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 137	TRYDGSNK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 138	AKVGDGTVAGTIDY	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 139	QSLVYSDGNTY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 140	KVS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 141	LIYKVSNRD	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 142	MQGTHWWT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 143	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCTAS GFSFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAY TRYDGSNK FYLDVQGR FTISRDNSKNTLYLEMDSLRLEDTAVYFCA KVGDG TVAGTIDY WGQGLTVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 144	YIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSS QSLVYSDGNT YLNWYQQRPGQSPRLIY KVS NRDSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CMQGTHWWT FGQ GTKVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 145	ggtttcagctcagtagttatgcc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 146	acacgggtatgatggaagtaataag	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 147	gcgaaagtgggggacgggacagtggctggtagtattgacta	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 148	caaagcctcgatatagtgatggaacacctac	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 149	aaggtttct	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 150	ctaatttataaaggtttcta atcgggac	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 151	atgcaaggtacacactgggtggacg	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 152	caggtgcagctgggtgagctctgggggagggcgtgggtccagcctggggggtccc tgagactctcctgtacagcgtct ggtttcagctcagtagttatgccatgcactg gggtccgccaggtccaggaaggactggagtggtggcatata acacgggtat gatggaagtaataag ttctacactagactccgtgcagggccgattcaccatccc agagacaattccaagaacacgctgtatctggaaatggacagcctgagacttgag gacacggctgtctatttctgt gcgaaagtgggggacgggacagtggctggtat ctattgactactggggccaggaacgctggtcaccgtctcctcag	VH nuc
SEQ ID NO: 153	tatattgtgatgactcagctcctcctgcccgtcaccctggacagccggc ctccatctcctgcaggtctag caaagcctcgatatagtgatggaacacct acttgaattggtatcagcagaggccagccaatccaaggcgcc taattata aa ggtttcta atcgggactctgggtcccagacagatttagcggcagtggtcag gcactgatttcacactgaaaatcagcaggggtggaggtgaggatgttggggttt attactgc atgcaaggtacacactgggtggacgttcggccaaggga ccaaggt ggaatcaaac	VL nuc
MGH3		
SEQ ID NO: 154	GFTFSSYT	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 155	ISSSGSYI	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 156	ARNVLDSSGYPTYFDY	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 157	QSLLYSNGYNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 158	LGS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 159	LIYLGSNRA	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 160	MQAVQTPLT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 161	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSSYTMN WVRQAPGKGLEWVSS ISSSGSYI YYADSVKGRCTI SRDNAKNSLDLQMNSLRAEDAAVYY CARNVLDSS GYPTYFDY WGQGLTVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 162	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSS QSLLYSNGYN YLDWYVQKPGQSPRLIY LGS NRASGVPDRFSGSG SGTDFTLRISRVEAEDVGFYY CMQAVQTPLT FGG GTKVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 163	ggattcacctcagtagttatacc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 164	attagtagtagtggttagttacata	CDRH2 nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 165	gcaagaaatgtcttggacagtagtggttaccacgactttgactat	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 166	agagcctcctatatagtaatggatacaactat	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 167	ttgggttct	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 168	ctgatctatttgggttctaatacgggcc	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 169	atgcaagctgtacaaactcccctcact	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 170	gaggtgcagctgggtggagtctggggaggcctggtaagcctgggggggtccc tgagactctctgtgcagcctct ggattcacttcagtagttataccatgaactg gggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatcc attagtagta gtggtagttacata tattacgcagactcagtgaagggccgatgcaccatctcca gagacaacgccaagaactcactggatctgcaaatgaacagcctgagagccga ggacgcggctgtgtattactgt gaagaaatgtcttggacagtagtggttacc ccacgtactttgactatt ggggccagggaacgctggtcaccgtctcctcag	VH nuc
SEQ ID NO: 171	gatattgtgatgactcagtcctcctcctcctgcctgcaccctggagagccgg cctccatctcctcaggtctagtc agagcctcctatatagtaatggatacaact atctggattggtagctgcagaagccagggcagtcctcacgcctcctgatctattt gggttctaatcgggctccggggtcctgacagggtcagtggcagtggtcag gcacagattttactgagaatcagcagagtgaggctgaggatgttgggttta ttactgcat gcaagctgtacaaactcccctcactt cggcggagggaaccaag gtggagatcaaac	VL nuc
MGU1		
SEQ ID NO: 172	GFAFSSYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 173	IWHDGTNK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 174	AIWYLDSPDHGFDI	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 175	NGHSSNA	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 176	VNSDGS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 177	QAWDSGIWV	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 178	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSSYGM NWVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGTNK YYRDSVKG RFIISRDNKNTLYLQMDSLAEDTAMYYCA AIWYL DSPDHGFDI WGRGTMVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 179	QLVLTQSPSASASLGVSVTLTCTLN NGHSSNA IAW HQQQPGKGPRYLMKV VNSDGS HNKGAAVPDRFSG SSSGTERHLTISSLQSDDEADYYC QAWDSGIWV FG GGTKLTVL	VL aa
SEQ ID NO: 180	ggattcgtttcagtagttatggc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 181	atttggcatgatggcaccataaa	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 182	gccatttggtagtcttgatagctgatcatggtttcgatatac	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 183	aatggccacagttccaatgcc	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 184	gttaatagtgatggcagcca	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 185	caggcctgggacagtggttcatttgggtt	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 186	caggtgcagctgggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtcct gagactctcatgtgcagcctcc ggattcgtttcagtagttatggcatgaactg gggtccgccaggctccaggcaagggactggagtgggtggcagttattt ggcatg atggcaccataaata actatagagactccgtgaagggccgattcatcatcca gagacaatgccaagaacacctgtatctgcaaatggacagcctgagcgtgag gacacggctatgtattactgt gccatttggtagtcttgatagctgatcatggtt cgtatcttggggccgagggaatggcaccgtctcttcag	VH nuc
SEQ ID NO: 187	cagctgtctgactcaatcgccctctgctctgctccctgggagtctcggtcac cctcacctgtactctgaaca atggccacagttccaatgccatgcgatggcatca acagcagccagggaagggccctcgttatttgatgaagg gttaatagtgatggca gccacaataa gggggcccgtctcctgatcgtctcaggtctagttctggga ctgagcgcacctcaccatctccagcctccagctctgacgatgaggtgactatta ttgtc aggcctgggacagtggttcatttgggtt tcggcggagggaaccaagttga ccgtcctag	VL nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
MGU3		
SEQ ID NO: 188	GFTFSDYN	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 189	ISHSSSTT	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 190	ARLRPLSYSGRYRDY	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 191	QDVSNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 192	DAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 193	LIYDASTLQ	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 194	QQYDSLPLT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 195	EVLLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDY NM HWVRQAPGKGLEWLSY ISHSSSTT YYADSVRGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC CARLRPL SYSGRYRDY WGQGTLVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 196	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDVS NYVNW YQQKPGKAPKVLII DASTL QTGVPSRFSGSGSGTD FTFSISLQPEDIAITYYC QQYDSLPLT FGGGTKVEI K	VL aa
SEQ ID NO: 197	ggattcaccttcagtactataac	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 198	attagtcatagtagtagtaccaca	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 199	gcgagacttcgtcccttategtatagtgccaggtaccgcgactac	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 200	caggacgttagtaattat	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 201	gatgcattcc	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 202	ctgatctac gatgcattcc actttgcaa	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 203	cagcagtatgatagcctccactcact	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 204	gagggtgctactagtgagctctgggggaggcttggtacaacctggggggtccct gagactctcctgtgcagcctct ggattcaccttcagtactataac atgcactg gggtccgccagggtccagggaagggtgagtggttcatac attagtcata gtagtagtaccacata ctacgcagactctgtgaggggccgattcaccatctcca gagacaatgccaaagaactcactgtatctgcaaatgaacgcctgagagccgag gacacggctgtgtattactgt gcgagacttcgtcccttategtatagtgccagg taccgcgactact ggggccagggaacgctggtcaccgtctcctcag	VH nuc
SEQ ID NO: 205	gacatccagatgaccaggtctccatctcctctgtctgcatctgtaggagacagag tcaccatcacttgccaggcgagtc aggacgttagtaattat gtaaattggtatca gcagaaaccagggaagccctaaaggctctgatctac gatgcattcc actttgc aaacaggggtcccatcaagggtcagtggaagtggatcggggacagattttacttt cagcatcagcagcctgcagcctgaagatattgcaacatattactgt cagcagta tgatagcctccactcact ttcggcggagggaaccaaggtggagatcaaac	VL nuc
MGU5		
SEQ ID NO: 206	GFSFSSYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 207	IWHDGTNK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 208	TKRAGWGDALDI	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 209	QDISNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 210	DAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 211	LIYDASNLE	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 212	QQQRI	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 213	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAAS GFSFSSYGM HWVRQAPGKGLDWVALI IWHDGTNK FYTDSVKG RFTISRDNKSDLTFLQMNSLRVEDTAVYYCT TKRAG WGDALDI WGQGTMTVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 214	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQAS QDIS NYLNW YQQKPGKAPKLLII DASN LETGVPSRFSGSGSATDF TLTISSLQSEDIATYYC QQQRI FGGGTKVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 215	ggattcagcttcagttagttatggc	CDRH1 nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 216	atatggcatgatggaactaataaa	CDRH2 нук
SEQ ID NO: 217	acgaagcgggctggctggggtgatgctcttgatate	CDRH3 нук
SEQ ID NO: 218	caggacattagcaactat	CDRL1 нук
SEQ ID NO: 219	gatgcatcc	CDRL2 нук
SEQ ID NO: 220	ctgatctac gatgcatcca atttgga	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 221	caacaacaaaggatt	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 222	caggtgcagttggtggagtctgggggagggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctctgtgcagcctct ggattcagcttcagtagttatggcatgcactg gggccccaggtccagggaaggggctggattgggtggctctt atatggcatg atggaactaataaa tttacacagactccgtgaagggccgattcaccatctcca gagacaattccaaggacacactgtttctgcaaatgaacagctctgagagttgagga cacggctgtgtattactgt acgaagcgggctggctggggtgatgctcttgatat ctggggccaagggacaatggtcaccgtctcttcag	VH нук
SEQ ID NO: 223	gacatccagatgacccagctcccatctccctgtctgcatctgtaggagacagag tcaccatcacttgccaggcgagtc caggacattagcaactatt taaattggtatca gcagaaaccagggaagcccctaaactcctgatctac gatgcatcca atttgg aaacaggggtcccatcaaggttcagtggaagtggatctgcgacagattttactct caccatcagcagcctgcagctctgaagacattgcaacatattactgt caacaaca aaggattt tcggcggagggaaccaagggtggagatcaaac	VL нук
MGU8		
SEQ ID NO: 224	GFTFSNYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 225	IWHDGTNK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 226	TKRGGWGDGSDI	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 227	QDVDNY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 228	DAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 229	LIY DASNLA	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 230	QQQRI	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 231	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAG GFTFSNYGM HWVRQAPGKGLEWVAL IWHDGTNKFY ADSVKG RFTISRDN SKNTLSLQMDSLTTEDTAIFY CTKRGG WGDGSDI WGQGTMTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 232	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQAS QDVDNY LNW YQH KPGKAPKLLIY DASNLA TGVPSRFSGSGSSTD FTLTISLQSDDFATYYC QQQRI FGGGTRVEIK	VL aa
SEQ ID NO: 233	ggatttaccttcagtaactatggc	CDRH1 нук
SEQ ID NO: 234	atatggcatgatggaactaataaa	CDRH2 нук
SEQ ID NO: 235	acgaagcaggtggctggggtgatggttctgatate	CDRH3 нук
SEQ ID NO: 236	caggacgttgacaactat	CDRL1 нук
SEQ ID NO: 237	gatgcatcc	CDRL2 нук
SEQ ID NO: 238	ctgatctac gatgcatcca atttggcg	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 239	caacaacaaaggatt	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 240	caggtgcagctggtggagtctgggggagggcgtggtccagcctgggaggtccct aagactctctgtgcagccggt ggatttaccttcagtaactatggcatgcactg gggccccaggtccagggaaggggctggagtgggtggcactt atatggcat gatggaactaataa ttctatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctcc agagacaattccaagaacacgctgtctctgcaaatggacagcctgacaactgag gacacggctatatatttctgt acgaagcaggtggctggggtgatggttctgat atctggggccaagggaca atggtcaccgtctcttcag	VH нук
SEQ ID NO: 241	gacatccagatgacccagctcccatctccctgtctgcatctgtaggagacagag tcaccatcacttgccaggcgagtc caggacgttgacaactatt taaattggtatca gcataaaccagggaagcccctaagctcctgatctac gatgcatcca atttggc gacaggggtcccatcaaggttcagtggaagtggatcttcgacagattttactctca	VL нук

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
	ccatcagcagcctgcagctctgatgacttgcacatattactgtcaacaacaag gattttcggcggaggaggaccaggtggaatcaaac	
MGU10		
SEQ ID NO: 242	GFAFSNYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 243	IWHDGSLK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 244	TVWYLETPDDGFDI	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 245	HGHTSKA	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 246	VNSDGS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 247	QAWDSGIWV	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 248	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFAFSNYGM NWVRQAPGKGLEWVAVI IWHDGSLK YYTQSVKG RFTISRDNKNTLFLQMDSLSDDTAMYYCT TVWY LETPDDGFDI WGRGTMVTSS	VH aa
SEQ ID NO: 249	QLVLTQPPSASASLGVSVTLTCTLS HGHTSKA IAW HQQPGKGPRLMK VNSDGS HTKGAAVPDRFSGS TSGAERHFTISNLQSDDEADYYC QAWDSGIWV FG GGTKLTVL	VL aa
SEQ ID NO: 250	ggattcgetttcagcaattatggc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 251	atttggcatgacggcagctctaaa	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 252	accgtttggtaccttgaaactcctgatgatggttcgatatt	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 253	catggccacacctccaaagcc	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 254	gttaatagtgatggcagccac	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 255	caggcctgggacagtggcatttgggtt	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 256	caggtgcagctggtgagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtccct gagactctcatgtgcagcctcc ggattcgetttcagcaattatggcatgaactg ggctccgccaggtccaggcaagggaactggaatgggtggcagtt atttggcatg acggcagctcttaaatattatacacagctccgtgaagggccgattcaccatctcca gagacaatgccaagaacacgtgtgttctccaaatggacagcctgagcgtgacg acacggctatgtattattgt accgtttggtaccttgaaactcctgatgatggttc gatatttggggccgagggacaatggtcaccgtctcgtcag	VH nuc
SEQ ID NO: 257	cagctgtcctgactcaaccgcctctgcctctgcctccctgggagtcctggtca ccctcacctgtactctgagtc catggccacacctccaaagccatcgcgtggcat caacagcagccagggaaggccctcgttatttgatgaaag gttaatagtgatgg cagccacactaaggggccgctgtccctgatcgttctcaggtctactcttg ggctgagcgcacttcaccatctccaacctccagctgacgatgaggtgattat tattgtcagggcctgggacagtggcatttgggttttcggcggagggaaccaagti gaccgtcctag	VL nuc
MGU11		
SEQ ID NO: 258	GFSFSSYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 259	IWYDGTNK	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 260	ANDIAGWGYDGSNA	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 261	QSLVYSDGNTY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 262	KVS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 263	LIYKVSNRD	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 264	MQGTVGFT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 265	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVAS GFSFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVI IWYDGTNK YYADSVKG RFTISRDNKNTLYLQMNLSLRADDTAMYYC ANDI AGWGYDGSNA WGQGLTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 266	LSPVTPGQPASISCKSS QSLVYSDGNTY LNWFQQ RPGQSPRLIY KVS NRDSGVPDRFSGSGGTDFTLK ISRVEAEDVGYYCM MQGTVGFT TFGPGTTVDIK	VL aa
SEQ ID NO: 267	ggattcagcttcagtagctatggc	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 268	atatggtatgatggaaccaataaa	CDRH2 nuc

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
SEQ ID NO: 269	gcgaatgatattcggggtgggctatgatgtagtaatgcc	CDRH3 нук
SEQ ID NO: 270	caaagcctcgtatatagtgatggaacacctac	CDRL1 нук
SEQ ID NO: 271	aaggtttct	CDRL2 нук
SEQ ID NO: 272	ctaattataaaggtttctaaccgggac	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 273	atgcaaggtaacagtggggttcaact	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 274	caggtgcagctggtggagtctgggggaggcgtagtccagcctgggaggtccct gagactctcctgcgtagcctctggattcagcttcagtagctatggcatgcaactg gggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtgggtggcagttatatggat gatggaaccaataa tactatgcagattccgtgaagggccgattcaccatctcc agagacaataccaagaacacgtgttacctgcaaatgaacagcctgagagcgga cgacacggctatgtattactgt gcgaatgatattcggggtgggctatgatg tagtaatgcct ggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag	VH нук
SEQ ID NO: 275	ctctccctgccgcaccctggacagccggcctccatctcctgcaagtctagtc aaagcctcgtatatagtgatggaacacctacttgaattggttcagcagagg ccaggccaatctccaaggcgctaattata aaggtttcta accgggactctggg gtcccgacagattcagcggtggtcaggcactgatttcacactgaaatc agcagggtggaggctgaggatgttgggtttattactgc atgcaaggtaacagt ggggttcaactt cggccctgggaccacagtggatatcaaac	VL нук
MGU12		
SEQ ID NO: 276	GFSFSSYG	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 277	IWHDGSYS	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 278	VKVEDYVRGSSHGGAFHI	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 279	QTINNW	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 280	KAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 281	LIYKASSLE	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 282	QQYSSYWT	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 283	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFSFSSYGM HWVRQAPGKGPEWVAV IWHDGSYS YYADSVRGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTGMVHC VKVED YVRGSSHGGAFHI WGQGTMTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 284	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QTINNW LAW YQWKP GKAPPELLIY KASSLES GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLQPDDFATYYC QQYSSYWT FGQGTKVDIK	VL aa
SEQ ID NO: 285	ggattcagcttcagtagttatggc	CDRH1 нук
SEQ ID NO: 286	atttggcatgatggaagtacagt	CDRH2 нук
SEQ ID NO: 287	gtgaaagttgaggattacgttaggggagttcacatgggggtgctttcata tc	CDRH3 нук
SEQ ID NO: 288	cagactattaataactgg	CDRL1 нук
SEQ ID NO: 289	taaggcgtct	CDRL2 нук
SEQ ID NO: 290	ctgatctataaggcgtctagtttagaa	CDRL2 длинная нук
SEQ ID NO: 291	caacagtatagtagttattggacg	CDRL3 нук
SEQ ID NO: 292	caggtacaactggtggaatctgggggaggcggtggtccagcctgggaggtccct gagactctcctgtgcagcctcc ggattcagcttcagtagttatggcatgcaactg gggtccgccaggctccaggcaaggggccggagtgggtggcagtgatt ggcat gatggaagttacagt tactatgcagactccgtgaggggccgattcaccatctcc agagacaattccaagaacacgtgtatctgcaaatgaacagcctgagacctgag gacacggggatgtatcactgt gtgaaagttgaggattacgttagggggagttc acatgggggtgctttcatact tggggccaagggacaatggtcaccgtctcttc ag	VH нук
SEQ ID NO: 293	gacatccagatgaccagctctcctccaccctgtctgcactgtaggggacaga gtcaccatcacttgccgggcccagtc agactattaataactggttggcctggtat cagtggaaaccggggaaagccctgagctcctgatctata aaggcgtctagttta gaaagtgggggtcccatcaagggtcagcggtggtggtggtgacagaattcac tctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatttgaacttattactgc caacagt	VL нук

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
	atagtagttattggacgttcggccaagggaccaaggtggacatcaaac	
MGV3		
SEQ ID NO: 294	GFTVSDSY	CDRH1 aa
SEQ ID NO: 295	IYSGSST	CDRH2 aa
SEQ ID NO: 296	ARGPNDYRNRKYYYYMDV	CDRH3 aa
SEQ ID NO: 297	QSVDSPY	CDRL1 aa
SEQ ID NO: 298	GAS	CDRL2 aa
SEQ ID NO: 299	LIFGASIRA	CDRL2 длинная aa
SEQ ID NO: 300	HQYGNAPYI	CDRL3 aa
SEQ ID NO: 301	EVQVVESGGDLVQPGGSLRLSCAVY GFTVSDSYM SWVRQAPGKGLEWVSV IYSGSST YYIDSVKGRFTI SRDRSKNTLYLQMNTRLRVEDTALYY CARGPNDYR NRKYYYYMDV WGKGTAVTVSS	VH aa
SEQ ID NO: 302	EIVLTQSPDLSLSAGERVTLSCRAS QSVDS PYLAW YQQRPGQTPRLLIF GASIRA TDIPDRFSGGGSGTDFT LTISRLEPEDSGVYY CHQYGNAPYI FGQGTKLEIK	VL aa
SEQ ID NO: 303	ggattcacgcgtcagtgacagctac	CDRH1 nuc
SEQ ID NO: 304	atctatagtggtagtagtaca	CDRH2 nuc
SEQ ID NO: 305	gcgagaggccctaatgactacagaaatcgaaatattactactacatgga cgtc	CDRH3 nuc
SEQ ID NO: 306	cagagtgttgacagtcctac	CDRL1 nuc
SEQ ID NO: 307	ggtgcctct	CDRL2 nuc
SEQ ID NO: 308	ctcatttttggtgcctctattagggcc	CDRL2 длинная nuc
SEQ ID NO: 309	caccagtatggtaacgcaccctacatt	CDRL3 nuc
SEQ ID NO: 310	gagggtgcagggtggtgagctctgggggagacttggtccagccgggggggtccc tgagactctcctgtgcagctctat ggattcacgcgtcagtgacagctac atgagct gggtccgccaggctccgggaaggggctggagtgggtctcagttatctat agt ggtagtagtac atactacatagactccgtgaagggccgattcacatctccaga gacagggtccaagaacacctgtatcttcaaatgaacacctgagagttgaggaca cggtcttttattactgc gcgagaggccctaatgactacagaaatcgaaatatt tactactacatggacgtct gggggcaaaggaccggtcaccgtctcctcag	VH nuc
SEQ ID NO: 311	gaaattgtgtgacacagctccagacacctgtccttgtctgcaggggaaagag tcacctctcttgagggccagtc cagagtgttgacagtcctact tagcctggt atcagcaaagacctggccagactcccaggctcctcattttt ggtgcctct attag ggccactgacatcccagacaggttcagtgccgggtgggtctgggacagacttca ctctaccatcagcagactggaacctgaagattctggagtgtattactgt cacca gtatggtaacgcaccctacatt ttttggccaggggaccaagctggagatcaaa c	VL nuc
SEQ ID NO: 312	KNNQGNQGHNMPNDPNRNVDENANANS AVKN NNNEE PSDK HIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGN GIQVRIKPGSANKPKDEL DY ANDIEKKICKMEKCS	CSP C-концевой пептид 282 – 383
SEQ ID NO: 313	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPV LDS DGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA	IgG1 CH1-CH2-CH3 aa

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
	LHNHYTQKSLSLSPGK	
SEQ ID NO: 314	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	IgG CK aa
SEQ ID NO: 315	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S	IgG CL aa
SEQ ID NO: 316	gcgtcgaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctctccaagagcac ctctggggggcacagcggccctgggctgcctggtaaggactactccccgaac ctgtgacggctcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacacctcc cggtgtcttacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgcc ctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccag caacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatctgtgacaaaactcacac atgccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctcttcc ccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatg cgtggtggtgacgtgagccacgaAgaCctgaggtcaagtcaactggtag gtggcaggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc catcgagaaaaccatctcacaagccaaagggcagccccgagaaccaagggtg tacacctgcccccatcccgaggagagatgaccaagaaccaggtcagcctgac ctgctgtgtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaa tgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgc agaagagcctctccctgtccccgggtaaa	IgG1 CH1-CH2-CH3 nuc
SEQ ID NO: 317	cgTacGgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccccatctgatgagcagttga aatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatccagagaggcc aaagtacagtggaaagtgataacgccctccaatcgggtaactcccaggagag tgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctg acgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcac ccatcagggcctgagctcggccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtg	IgG CK nuc
SEQ ID NO: 318	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccccctcctctgaggag cttcaagccaacaaggccacactgggtgtgtctcataagtacttctaccgggag ccgtgacagtggcttgaaaagcagatagcagccccgtcaaggcgggagtgga gaccaccacacctccaaacaaagcaacaacaagtacgggccagcagctat ctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggt cacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggtccctacagaatgttca	IgG CL nuc
SEQ ID NO: 319	MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWW TSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNHSPTSCPPTCPGY RWMCLRRFIIFLLFILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPL IPGSSTTSTGPCRTCMTTAQGTSMYPSCCCTKPSDG NCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFV QWFGVLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLP LLPIFFCLWVYI	HBsAg S-домен
SEQ ID NO: 320	MMRKLAILSVSFFLFVEALFQEYQCYGSSSNTRVL NELNYDNAGTNLYNELEMNYGKQENWYSLKKN SRSLGENDDGNNEDNEKLKPKHKKLKQPADGNP DP	N-конец CSP
SEQ ID NO: 321	KKLKQPA	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 322	HKKLKQPAD	N-концевая область

SEQ ID NO	Последовательность	Примечания
		CSP
SEQ ID NO: 323	KHKKLKQPADG	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 324	KHKKLKQP	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 325	RKPKHKKLKQP	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 326	PKHKKLKQPADGN	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 327	KPKHKKLKQPADGNP	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 328	RKPKHKKLKQPADGNPD	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 329	NEKL RKPKHKKLKQP	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 330	NEKL RKPKHKKLKQPADG	N-концевая область CSP
SEQ ID NO: 331	MLSKDIIKLLNEQVNKEMNSSNLYMSMSSWCYTH SLDGAGLFLFDHAAEEYEHAKKLIVFLNENNVPVQ LTSISAPCHKFEGLTQIFQKAYEHEQHISESINNIVD HAIKGKDHATFNFLQWYVAEQHEEEVLFDILDKI ELIGNENHGLYLADQYVKGIAKSRS	полипептид ферритина
SEQ ID NO: 332	MEFLKRSFAPL TEKQWQEIDNRAREIFKTQLYGRK FVDVEGPYGWEYAAHPLGEVEVLSDENEVVKWG LRKSLPLIELRATFTLDLWELDNLERGKPNVDLSSL EETVRKVAEFEDEVIFRGCEKSGVKGLLSFEERKIE CGSTPKDLLEAIVRALSIFSKDGIEGPYTLVINTDRW INFLKEEAGHYPLEKRVEECLRGGKIITTPRIEDALV VSEGGDFKLILGQDLSIGYEDREKDAVRLFITETF TFQVVNPEALILLKF	полипептид инкапсулина

В VH/VL-последовательностях три выделенные жирным шрифтом последовательности соответствуют CDR1, CDR2 и CDR3 в указанном порядке.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

5

2. Пептид по п. 1, где пептид содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 2–5, предпочтительно пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5.

10

3. Пептид по п. 1 или п. 2, где пептид содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 6–22.

15

4. Пептид по одному из предыдущих пунктов, где пептид содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 23, или идентичен по меньшей мере на 72%, предпочтительно по меньшей мере на 77%, более предпочтительно по меньшей мере на 83%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 88%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 94% последовательности SEQ ID NO: 23.

20

5. Пептид по одному из предыдущих пунктов, где пептид идентичен по меньшей мере на 70%, предпочтительно по меньшей мере на 80%, более предпочтительно по меньшей мере на 90%, еще более предпочтительно по меньшей мере на 95%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98% последовательности фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium*, или пептид состоит из фрагмента циркумспороzoитного белка *Plasmodium*.

25

6. Пептид по п. 5, в котором фрагмент циркумспороzoитного белка *Plasmodium* состоит по меньшей мере из 8 или 10 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 15 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере из 20 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 25 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 30 аминокислот, более предпочтительно

30

по меньшей мере из 40 аминокислоты, еще более предпочтительно по меньшей мере из 50 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 75 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 100 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 150 аминокислот, еще более предпочтительно по меньшей мере из 200 аминокислот, наиболее предпочтительно по меньшей мере из 300 аминокислот.

7. Пептид по п. 5 или п. 6, в котором фрагмент циркумспороzoитного белка *Plasmodium* представляет собой фрагмент SEQ ID NO: 24.

8. Пептид по одному из предыдущих пунктов, где пептид состоит не более чем из 380 аминокислот, предпочтительно не более чем из 350 аминокислот, предпочтительно не более чем из 320 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 300 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 275 аминокислот, более предпочтительно не более чем из 250 аминокислоты, еще более предпочтительно не более чем из 225 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 200 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 200 аминокислоты, еще более предпочтительно не более чем из 175 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 150 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 125 аминокислот, еще более предпочтительно не более чем из 100 аминокислот, особенно предпочтительно не более чем из 75 аминокислот и наиболее предпочтительно не более чем из 50 аминокислот.

9. Пептид по одному из предыдущих пунктов, где пептид состоит из 4-380 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-350 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-300 аминокислот, предпочтительно пептид состоит из 5-250 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-200 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-150 аминокислот, более предпочтительно пептид состоит из 5-100 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 6-80 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 7-70 аминокислот, еще более предпочтительно пептид состоит из 8-60 аминокислот, еще более

предпочтительно пептид состоит из 9-50 аминокислот, еще более
предпочтительно пептид состоит из 10-40 аминокислот, еще более
предпочтительно пептид состоит из 11-30 аминокислот, наиболее
предпочтительно пептид состоит из 12-25 аминокислот.

5

10. Пептид по одному из предыдущих пунктов, пептид представляет собой
рекомбинантный пептид.

10 11. Пептид по одному из предыдущих пунктов, где пептид содержит 1, 2, 3,
4 или 5 мутаций по сравнению с соответствующим референс-фрагментом
циркумспорозойтного белка *Plasmodium*, предпочтительно по сравнению с
соответствующим референс-фрагментом SEQ ID NO: 24.

15 12. Пептид по одному из предыдущих пунктов для применения для
предупреждения и/или лечения малярии.

20 13. Применение пептида по одному из п.п. 1-11 для приготовления
лекарственного средства, предпочтительно для предупреждения и/или лечения
малярии.

14. Белок, содержащий пептид по одному из п.п. 1-11.

25 15. Белок по п. 14, где белок состоит по меньшей мере из 20 аминокислот,
предпочтительно по меньшей мере из 50 аминокислот, предпочтительно по
меньшей мере из 60 аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 70
аминокислот, более предпочтительно по меньшей мере из 80 аминокислот, более
предпочтительно по меньшей мере из 90 аминокислот, еще более
предпочтительно по меньшей мере из 100 аминокислот, еще более
предпочтительно по меньшей мере из 150 аминокислот, еще более
30 предпочтительно по меньшей мере из 200 аминокислот, еще более
предпочтительно по меньшей мере из 250 аминокислот, еще более
предпочтительно по меньшей мере из 300 аминокислот, наиболее

предпочтительно по меньшей мере из 350 или по меньшей мере из 400 аминокислот.

16. Белок по п. 14 или п. 15, где белок представляет собой слитый белок.

5

17. Белок по одному из п.п. 14-16, где белок дополнительно содержит таргетирующий пептид, предпочтительно для таргетинга пептида по одному из п.п. 1-11 в гепатоциты или антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, например путем таргетирования DEC-205, Clec9A и/или Clec12A.

10

18. Белок по п. 17, в котором таргетирующий пептид содержит N-концевую область циркумспороzoитного белка *Plasmodium*.

19. Белок по одному из п.п. 14-18, где белок дополнительно содержит иммуногенный пептид.

15

20. Белок по одному из п.п. 14-19, где белок содержит HBsAg или фрагмент HBsAg.

20

21. Белок по одному из п.п. 14-20, предназначенный для применения для предупреждения и/или лечения малярии.

22. Вирусоподобная частица, содержащая пептид по одному из п.п. 1-11 или белок по одному из п.п. 14-20.

25

23. Белковая наночастица, содержащая пептид по одному из п.п. 1-11 или белок по одному из п.п. 14-20.

24. Белковая наночастица по п. 23, где белковая наночастица представляет собой наночастицу из ферритина, наночастицу из инкапсулина, наночастицу из оксигеназы/редуктазы серы (SOR), наночастицу из люмазинсинтазы или наночастицу из пируватдегидрогеназы.

30

25. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует пептид по одному из п.п. 1-11 или белок по одному из п.п. 14-20.

5 26. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 21, где молекула нуклеиновой кислоты представляет собой вектор.

10 27. Вирусоподобная частица по п. 22, белковая наночастица по п. 23 или п. 24 и/или молекула нуклеиновой кислоты по п. 25 или 26 для применения для предупреждения и/или лечения малярии.

15 28. Фармацевтическая композиция, содержащая пептид по одному из п.п. 1-11, белок по одному из п.п. 14-20, вирусоподобную частицу по п. 22, белковую наночастицу по п. 23 или п. 24 и/или молекулу нуклеиновой кислоты по п. 25 или п.26.

 29. Фармацевтическая композиция по п. 28, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

20 30. Фармацевтическая композиция по п. 28 или п. 29, где композиция представляет собой вакцину.

 31. Фармацевтическая композиция по одному из п.п. 28-30, где композиция дополнительно содержит адъювант.

25 32. Фармацевтическая композиция по п. 31, где композиция содержит монофосфорил-липид А (MPL) и/или QS-21.

30 33. Фармацевтическая композиция по одному из п.п. 28-32 для предупреждения и/или лечения малярии.

 34. Пептид, предназначенный для применения по п. 12, белок для применения по п. 21, вирусоподобная частица, белковая наночастица или

нуклеиновая кислота для применения по п. 27, или фармацевтическая композиция для применения по п. 33, где пептид, белок, вирусоподобную частицу, белковую наночастицу, нуклеиновую кислоту или композицию вводят однократно или повторно.

5

35. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфически связывающееся/связывающийся с пептидом по одному из п.п. 1-11.

10

36. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 35, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой человеческое антитело.

15

37. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 35 или п. 36, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое моноклональное антитело, более предпочтительно рекомбинантное человеческое моноклональное антитело.

20

38. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-37, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к IgG-типу, предпочтительно IgG1-типу.

25

39. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-38, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит Fc-фрагмент.

30

40. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-39, где переменная область тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента кодируется нуклеиновой кислотой, которая содержит ген из семейства генов VH3, предпочтительно ген VH3-30.

41. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-40, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один

CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, где по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 156, 208, 226, 260, 278 и 296, или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

42. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 41, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, где по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи, содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 208, 226 и 278, или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

43. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-42, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64, 82, 136, 154, 206, 224, 258, 276 и 294, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 65, 83, 137, 155, 207, 225, 259, 277 и 295, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 156, 208, 226, 260, 278 и 296, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

44. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 43, отличающееся/отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 64, 82, 136, 206,

224 и 276, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по
5 меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 65, 83, 137, 207, 225 и 277, или функциональный вариант последовательности, идентичный по
10 меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 66, 84, 138, 208, 226 и 278, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.
15
20

45. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-
25 44, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 67, 85, 139, 157, 209, 227, 261, 279 и 297, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере
30

мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

5 (II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 68, 69, 86, 87, 140, 141, 158, 159, 210, 211, 228, 229, 262, 263, 280, 281, 298 и 299, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

15 (III) по меньшей мере один CDRL3 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 70, 88, 142, 160, 212, 230, 264, 282 и 300, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

46. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-45, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, (I) 25 представленные в SEQ ID NO: 64-66; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) 30 представленные в SEQ ID NO: 82-84; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (VIII) представленные в SEQ ID NO: 276-278; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (IX) представленные в SEQ ID NO: 294–296; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

47. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 46, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64–68 и 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) представленные в SEQ ID NO: 64–67 и 69–70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (III) представленные в SEQ ID NO: 82–86 и 88; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере

[illegible]

[illegible]

меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XV) представленные в SEQ ID NO: 276 – 280 и 282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по

5 меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVI) представленные в SEQ ID NO: 276–

10 279 и 281–282; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVII) представленные в SEQ ID NO: 294–

15 298 и 300; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVIII) представленные в SEQ ID NO: 294–297 и 299–300; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

20

25

48. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35–

30 47, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и необязательно переменную область легкой цепи (VL), в котором переменная область тяжелой цепи (VH) содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:

71, 89, 143, 161, 213, 231, 265, 283 и 301; или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

49. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-48, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I)
аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 71, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 72, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (II)
аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 89, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 90, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (III)

- 5 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 143, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 10 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 144, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 15 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (IV) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), 20 представленную в SEQ ID NO: 161, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 25 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 162, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 30 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (V) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH),

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

5 50. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-49, отличающееся/отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG3, gMGG4, gMGH2, gMGH3, gMGU5, gMGU8, gMGU11, gMGU12 или gMGV3, предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG3, 10 gMGG4, gMGH2, gMGU5, gMGU8 или gMGU12, более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG4 или gMGH2.

15 51. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которое/который связывается со спорозонтами *P. falciparum*.

52. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 51, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связывается с циркумспорозoitным белком *Plasmodium*, предпочтительно с циркумспорозoitным белком 20 *Plasmodium*, представленным в SEQ ID NO: 24.

53. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 51 или п. 52, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по 25 меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, где по меньшей мере один CDR, предпочтительно по меньшей мере один CDRH3 тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 30, 48, 66, 84, 102, 120, 138, 156, 174, 30 190, 208, 226, 260, 244, 278 и 296, или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на

95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

54. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 51-53, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRH1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 28, 46, 64, 82, 100, 118, 136, 154, 172, 188, 206, 224, 242, 258, 276 и 294, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRH2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой SEQ ID NO: 29, 47, 65, 83, 101, 119, 137, 155, 173, 189, 207, 225, 243, 259, 277 и 295, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDH3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 30, 48, 66, 84, 102, 120, 138, 156, 174, 190, 208, 226, 260, 244, 278 и 296, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

55. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 51-54, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRH1, по меньшей мере один CDRH2 и по меньшей мере один CDRH3, и легкую цепь, которая содержит по меньшей мере один CDRL1, по меньшей мере один CDRL2 и по меньшей мере один CDRL3, в котором

(I) по меньшей мере один CDRL1 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 31, 49, 67, 85, 103, 121, 139, 157, 175, 191, 209, 227, 245, 261, 279 и 297, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности;

(II) по меньшей мере один CDRL2 содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой SEQ ID NO: 32, 33, 50, 51, 68, 69, 86, 87, 104, 105, 122, 123, 140, 141, 158, 159, 176, 192, 193, 210, 211, 228, 229, 246, 262, 263, 280, 281, 298 и 299, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; и/или

(III) по меньшей мере один CDL3 цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 34, 52, 70, 88, 106, 124, 142, 160, 177, 194, 212, 230, 247, 264, 282 и 300, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

56. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 51-55, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64-66; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) представленные в SEQ ID NO: 82-84; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (III) представленные в SEQ ID NO: 136-138; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (IV) представленные в SEQ ID NO: 154-156; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (V) представленные в SEQ ID NO: 206-208; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (VI)

[illegible]

57. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п. 56, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит аминокислотные последовательности CDRH1, CDRH2 и CDRH3 и аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2 и CDRL3, (I) представленные в SEQ ID NO: 64–68 и 70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (II) представленные в SEQ ID NO: 64–67 и 69–70; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (III) представленные в SEQ ID NO: 82–86 и 88; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (IV) представленные в SEQ ID NO: 82–85 и 87–88; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; (V) представленные в SEQ ID NO: 136–140 и 142; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

[illegible]

[illegible]

меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVII) представленные в SEQ ID NO: 294–298 и 300; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по

5 меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XVIII) представленные в SEQ ID NO: 294–297 и 299–300; или функциональные варианты последовательностей,

10 идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XIX) представленные в SEQ

15 ID NO: 28 – 32 и 34; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XX) представленные в SEQ

20 ID NO: 28–31 и 33–34; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXI) представленные в SEQ

25 ID NO: 46–50 и 52; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXII) представленные в SEQ

30 ID NO: 46–49 и 51–52; или функциональные варианты последовательностей,

[illegible]

мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXVIII) представленные в SEQ ID NO: 172–177; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXIX) представленные в SEQ ID NO: 188–192 и 194; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXX) представленные в SEQ ID NO: 188 – 191 и 193 – 194; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям; или (XXXI) представленные в SEQ ID NO: 242–247; или функциональные варианты последовательностей, идентичные по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанным последовательностям.

58. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 51-57, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит переменную область тяжелой цепи (VH) и необязательно переменную область легкой цепи (VL), в котором переменная область тяжелой цепи (VH) содержит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO:

35, 53, 71, 89, 107, 125, 143, 161, 178, 195, 213, 231, 248, 265, 283 и 301; или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

59. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 51-58, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит (I) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 71, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 72, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (II) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 89, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 90, или функциональный вариант

[illegible]

- 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 266, или функциональный вариант
- 5 последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; (VIII)
- 10 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 283, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на
- 15 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 284, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на
- 20 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (IX)
- 25 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 301, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на
- 30 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 302, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на

75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (X)

- 5 аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), представленную в SEQ ID NO: 35, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 10 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 36, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 15 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XI) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH), 20 представленную в SEQ ID NO: 53; или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 25 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности, и/или аминокислотную последовательность вариабельной области легкой цепи (VL), представленную в SEQ ID NO: 54, или функциональный вариант последовательности, идентичный по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 30 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности; или (XII) аминокислотную последовательность вариабельной области тяжелой цепи (VH),

88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.

5 60. Антитело или его антигенсвязывающий по одному из п.п. 51-59, отличающееся/отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой gMGG1, gMGG2, gMGG3, gMGG4, gMGG8, gMGH1, gMGH2, gMGH3, gMGU1, gMGU3, gMGU5, gMGU8, gMGU10, gMGU11, gMGU12 или gMGV3, предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий
10 фрагмент представляет собой gMGG3, gMGG4, gMGH2, gMGU5, gMGU8 или gMGU12, более предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой MGG4 или gMGH2.

15 61. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-60, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой очищенное антитело, одноцепочечное антитело, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv или scFv.

20 62. Пептид по одному из п.п. 1-11, белок по одному из п.п. 14-20, вирусоподобная частица по п. 22 или белковая наночастица по п. 23 или п. 24, где антитела по одному из п.п. 35-60 специфически связываются с пептидом, белком, вирусоподобной частицей или белковой наночастицей, предпочтительно с K_d 1 мкМ или менее.

25 63. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-61 для применения в качестве лекарственного средства.

64. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент для применения по п. 63 для предупреждения и/или лечения малярии.

30 65. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая полинуклеотид, который кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-61.

66. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 65, где полинуклеотидная последовательность содержит или состоит из нуклеотидной последовательности, представленной в одной из SEQ ID NO: 37–45, 55–63, 73–81, 91–99, 109–117, 127–135, 145–153, 163–171, 180–187, 197–205, 215–223, 233–241, 250–257, 267–
5 275, 285–293, 303–311; или функционального варианта последовательности, идентичного по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98% или по меньшей мере на 99% указанной последовательности.
10

67. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п. 65 или п. 66.

68. Клетка, экспрессирующая антитело или его антигенсвязывающий
15 фрагмент по одному из п.п. 35–61; или содержащая вектор по п. 67.

69. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий по одному из п.п. 35–61, нуклеиновую кислоту по п.п. 65–66, вектор по п. 67 и/или клетку по п. 68.
20

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель.

71. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35–
25 61, нуклеиновая кислота по одному из п.п. 65–66, вектор по п. 67, клетка по п. 68 или фармацевтическая композиция по п. 69 или п. 70 для применения для предупреждения или лечения малярии.

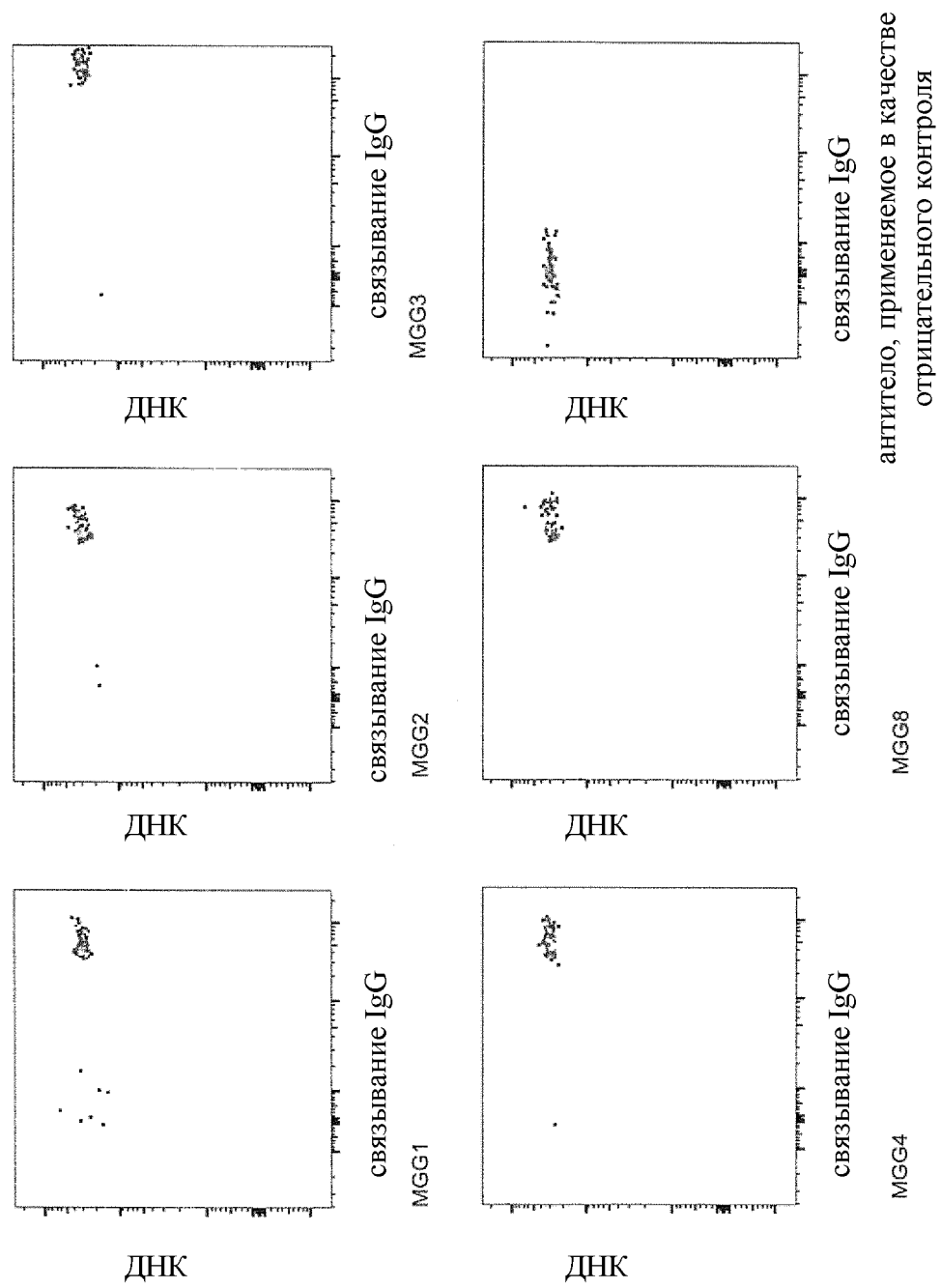
72. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по
30 одному из п.п. 35–61, нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 65–66, вектора по п. 67, клетки по п. 68 или фармацевтической композиции по п. 69 или п. 70 для мониторинга качества противомалерийной вакцины путем проверки того, что

антиген указанной вакцины содержит специфический эпитоп в правильной конформации.

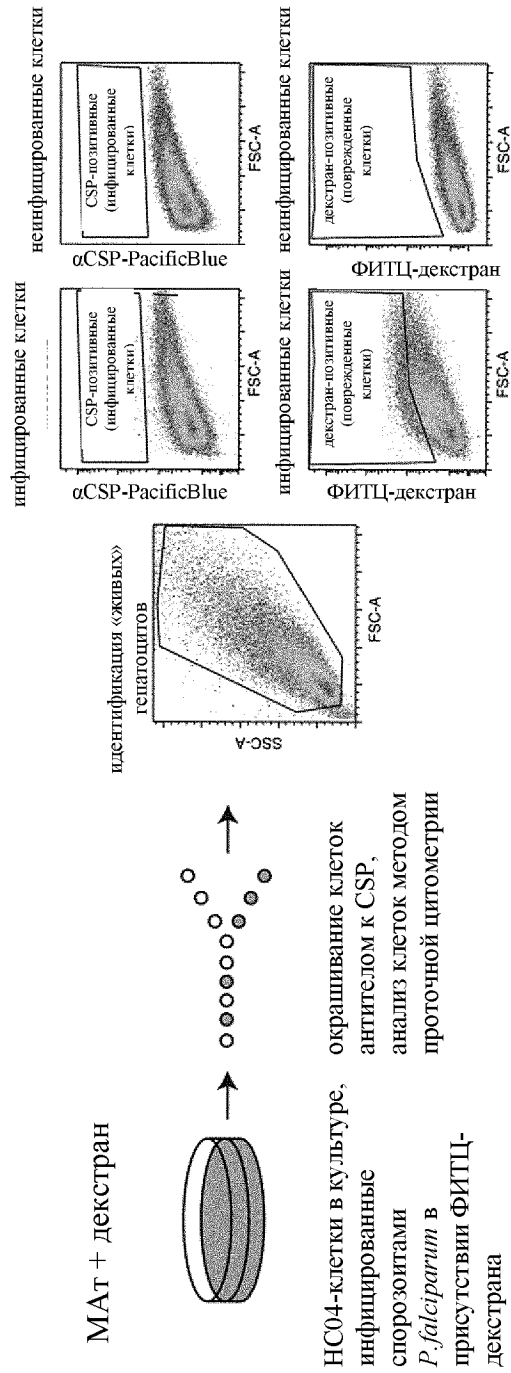
5 73. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 35-61, нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 65-66, вектора по п. 67, клетки по п. 68 или фармацевтической композиции по п. 69 или п. 70 для диагностики.

10 74. Набор компонентов, содержащий по меньшей мере один пептид по одному из п.п. 1-11, по меньшей мере один белок по одному из п.п. 14-20, по меньшей мере одну вирусоподобную частицу по п. 22, по меньшей мере одну белковую наночастицу по п. 23 или п. 24, по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по одному из п.п. 28-33, по меньшей мере
15 одно/один антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по одному из п.п. 35-61, по меньшей мере одну нуклеиновую кислоту по одному из п.п. 65-66, по меньшей мере один вектор по п. 67, по меньшей мере одну клетку по п. 68, или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по одному из п.п. 69-70.

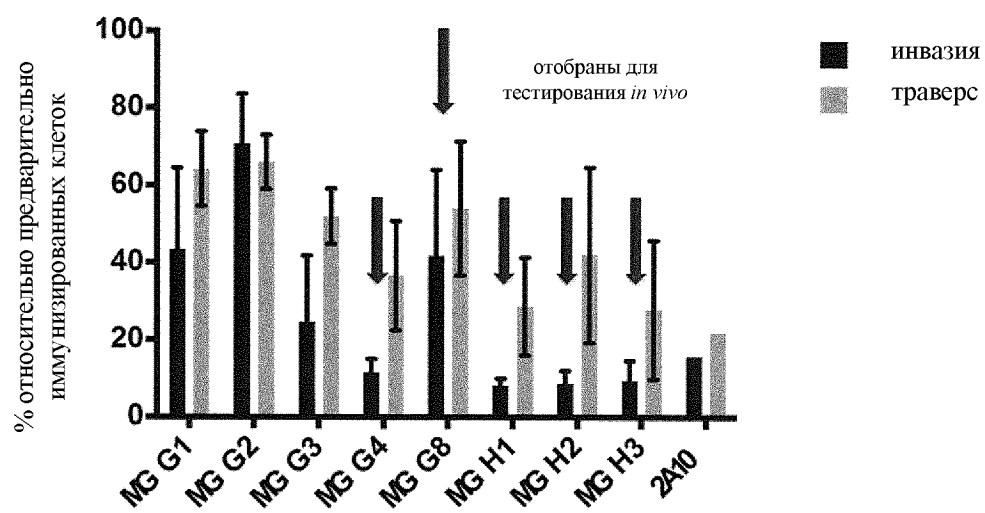
20 75. Способ предупреждения и/или лечения малярии у индивидуума, где способ включает введение индивидууму, который нуждается в этом, пептида по одному из п.п. 1-11, белка по одному из п.п. 14-20, вирусоподобной частицы по п. 22, белковой наночастицы по п. 23 или п. 24, фармацевтической композиции по одному из п.п. 28-33, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по одному из п.п. 35-61, нуклеиновой кислоты по одному из п.п. 25-26 и 65-66,
25 вектора по п. 67, клетки по п. 68 или фармацевтической композиции по одному из п.п. 69-70.



Фиг. 1

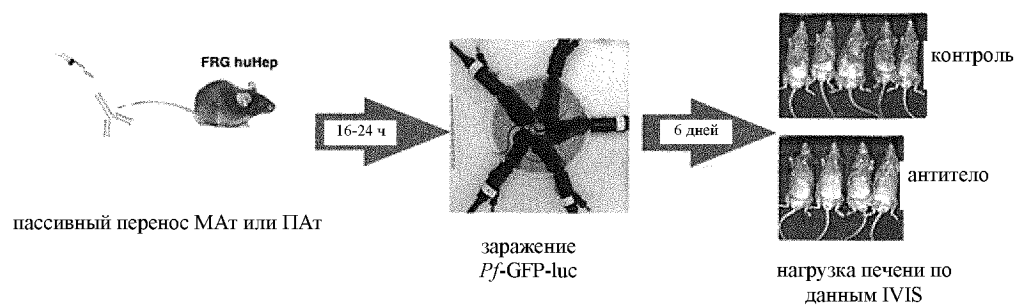


Фиг. 2А

ISTI BSPZV1-MA_T

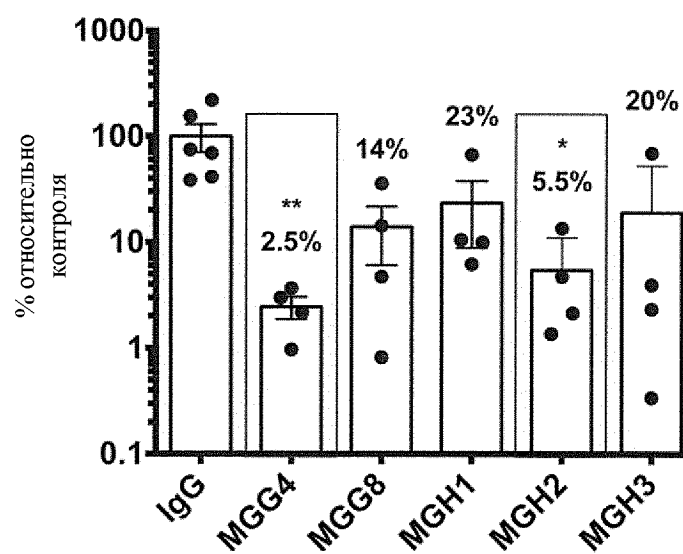
Фиг. 2Б

А



Б

Снижение количества спорозоитов *in vivo*, обусловленное BSPZV1-МАТ



Фиг. 3



Фиг. 4А

Циркумспорозитный белок *Plasmodium falciparum* (PfCSP)

MMRKLAILSVSSFLFVEALFQEYQCYGSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSL
 KKNRSRLGENDDGNNEDNEKLKPKHKHKKLKQPADGNPDPNANPNVDPNANPNVDPNANPNV
 DPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPN
 ANPNANPNANPNVDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANP
 NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANSA
 VKNNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCCNGIQVRIKPGSANKPKDEL DYANDIEKKIC
 KMEKCSSVFNVVNSSIGLIMVLSFLFN

Фиг. 4Б

Пептид «22-110»

EYQCYGSSNTRVLNELNYDNAGTNLYNELEMNYYGKQENWYSLKKNRSRLGENDDGNNEDNE
 KLRKPKHKHKKLKQPADGNPDNANPNV

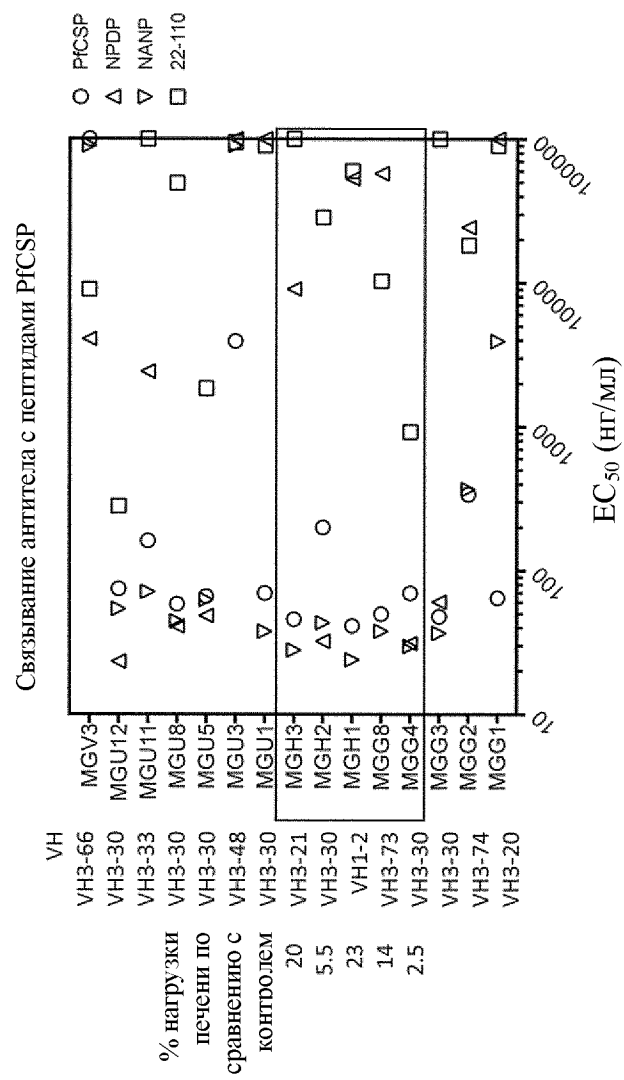
Пептид «NPDP»

KQPADGNPDPNANPNKNN

Пептид «NANP»

NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANP

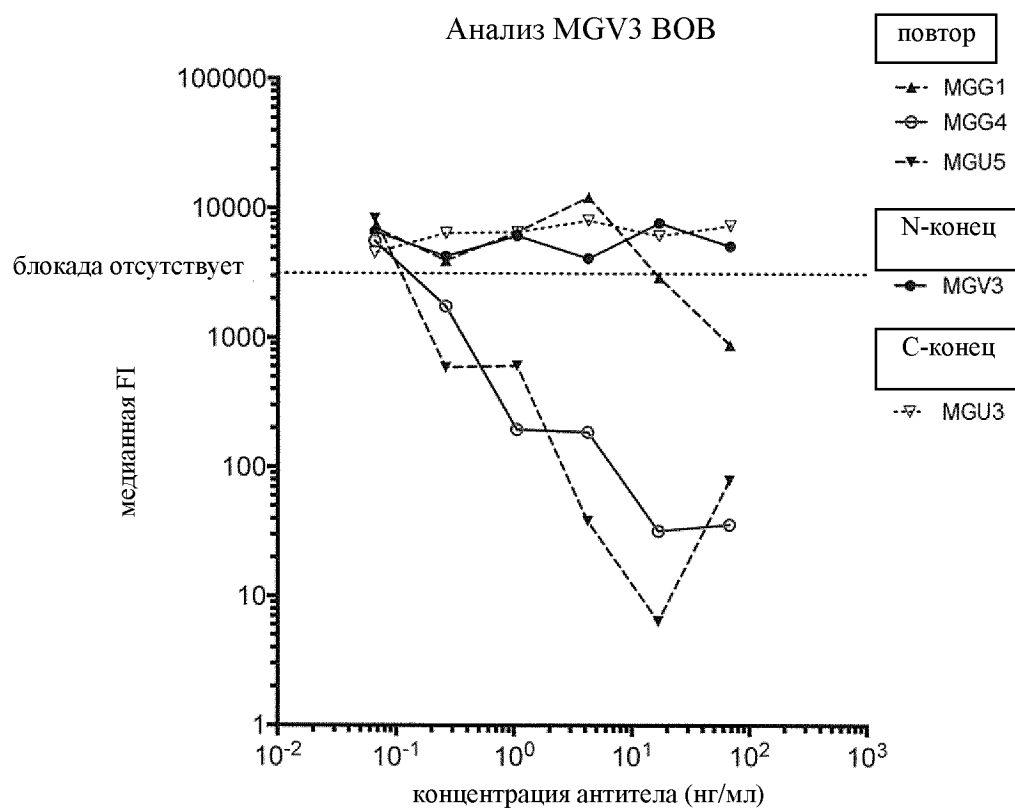
Фиг. 4В



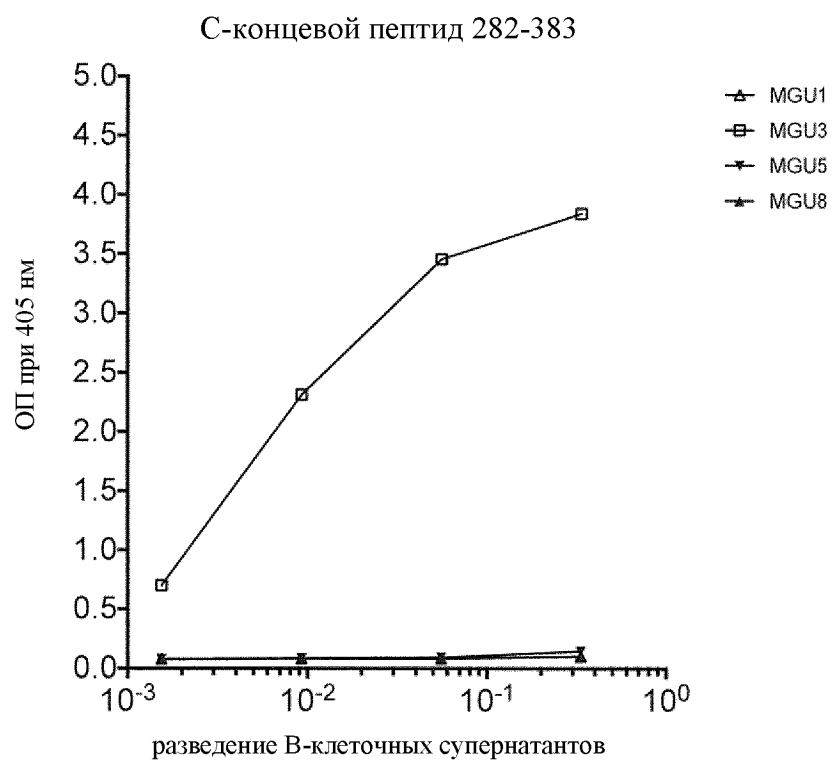
Фиг. 5

ПЕПТИД	MGV3	MGG4	MGU5	MGG1
RKPKHKKKQPADGN	0.0	0.0	0.0	0.0
KPKHKKKQPADGNP	0.0	0.0	0.0	0.0
PKHKKKQPADGNPD	65.5	0.0	0.0	0.0
KHKKKQPADGNPDP	353.0	0.0	0.0	0.0
HKKKQPADGNPDPN	65,305.0	0.0	0.0	0.0
KKKKQPADGNPDPNA	25,218.8	0.0	0.0	0.0
KLKQPADGNPDPNAN	19,858.8	14.0	0.0	49.0
LKQPADGNPDPNANP	25,589.0	0.0	0.0	670.0
KQPADGNPDPNANPN	16,479.5	3,647.5	2,858.8	131.5
QPADGNPDPNANPNV	6,223.5	7,415.5	8,118.5	427.5
PADGNPDPNANPNVD	8,418.0	7,365.8	3,256.5	8,164.3
ADGNPDPNANPNVDP	4,631.0	3,931.0	4,114.8	28,778.5
DGNPDPNANPNVDPN	6,963.3	8,036.8	634.0	10,711.3
GNPDPNANPNVDPNA	6,128.0	5,229.5	0.0	7,671.5
NPDNPANPNVDPNAN	2,726.0	3,927.5	0.0	3,601.5
PDNPANPNVDPNANP	473.0	3,717.3	89.5	6,644.0
DPNANPNVDPNANPN	32.0	10,003.8	4,878.5	1,525.0
PNANPNVDPNANPNV	0.0	11,297.5	8,538.5	1,718.0
NANPNVDPNANPNVD	0.0	10,546.8	3,049.5	14,591.3
ANPNVDPNANPNVDP	0.0	6,409.5	3,471.8	30,281.5
NPNVDPNANPNVDPN	0.0	8,800.8	1,136.0	12,921.0
PNVDPNANPNVDPNA	470.5	6,690.8	150.0	7,129.3
NVDPNANPNVDPNAN	221.5	3,230.5	0.0	2,247.3
VDPNANPNVDPNANP	0.0	3,681.0	147.5	7,003.0
PNANPNVDPNANPNNA	0.0	12,183.8	18,119.5	900.0
NANPNVDPNANPNAN	0.0	10,024.0	5,485.8	792.0
ANPNVDPNANPNANP	0.0	8,529.5	7,731.8	604.5
NPNVDPNANPNANPN	0.0	13,300.5	4,013.5	185.0
PNVDPNANPNANPNNA	0.0	13,697.0	11,744.0	118.0
NVDPNANPNANPNAN	0.0	10,949.5	2,358.5	63.0
VDPNANPNANPNANP	0.0	9,428.5	3,599.5	244.0
DPNANPNANPNANPN	0.0	14,818.8	2,083.5	19.0
PNANPNANPNANPNNA	0.0	18,444.0	9,874.3	88.5
NANPNANPNANPNAN	0.0	14,367.5	1,897.8	73.5
ANPNANPNANPNANP	0.0	11,851.3	3,748.8	363.0
NPNANPNANPNANPN	0.0	18,170.8	2,888.8	70.0
PNANPNANPNANPNV	0.0	18,711.0	5,521.5	457.5
NANPNANPNANPNVD	0.0	17,796.3	1,708.5	8,856.0
ANPNANPNANPNVDP	0.0	12,414.8	620.0	18,103.3
NPNANPNANPNVDPN	0.0	12,595.5	0.0	18,009.5
PNANPNANPNVDPNA	0.0	12,657.3	57.0	5,421.5
NANPNANPNVDPNAN	256.3	6,398.5	0.0	1,778.8
ANPNANPNVDPNANP	310.0	7,064.0	65.5	5,238.5
NPNANPNVDPNANPN	95.5	13,513.0	3,525.0	750.8
PNANPNANPNANPNK	0.0	35,510.0	15,806.3	29.5
NANPNANPNANPNKN	0.0	22,891.0	1,523.3	2.0
ANPNANPNANPNKNN	0.0	18,718.0	2,221.8	0.0
NPNANPNANPNKNNQ	0.0	12,025.8	360.0	0.0
PNANPNANPNKNNQG	0.0	2,272.5	4.5	0.0
NANPNANPNKNNQGN	0.0	243.5	0.0	0.0
ANPNANPNKNNQGNG	0.0	68.5	0.0	0.0
NPNANPNKNNQGNGQ	0.0	23.0	0.0	0.0
PNANPNKNNQGNGQG	0.0	0.0	0.0	0.0

Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8