

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090247 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.12

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.07.13

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD166 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/532,889

(32) 2017.07.14

(33) US

(86) PCT/US2018/042074

(87) WO 2019/014586 2019.01.17

(71) Заявитель:
ЦИТОМКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

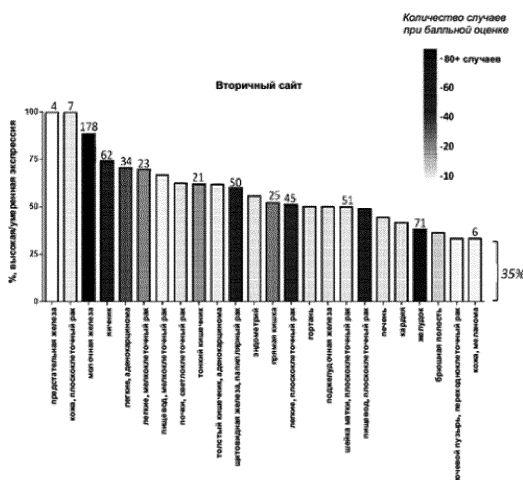
Деснойерс Люк Роланд, Дьюпейдж
Эми Грейс (US)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены, в числе прочего, антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166, композиции, содержащие их, и их применения. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 согласно настоящему изобретению связывают или способны связывать весь внутриклеточный домен (ICD) CD166 или его часть. Настоящее изобретение также включает, в числе прочего, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 можно применять в способе обнаружения или лечения состояния или заболевания.

Встречаемость экспрессии CD166 среди метастатических показаний



A1

202090247

202090247

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD166 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/532889, поданной 14 июля 2017 г., описание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] CD166, также известный как молекула клеточной адгезии активированных лейкоцитов (ALCAM), представляет собой трансмембранную молекулу I типа суперсемейства иммуноглобулинов. Он был впервые описан как лиганд CD6 на лейкоцитах. Согласно некоторым исследованиям CD166 может включать внеклеточный домен из 500 аминокислот, трансмембранный домен из 22 аминокислот и короткий внутриклеточный домен из 34 аминокислот. CD166, согласно некоторым исследованиям, может иметь молекулярную массу 105 кДа (69 кДа после дегликозилирования). Внеклеточный домен CD166 может включать пять иммуноглобулин-подобных доменов. Ген человека, кодирующий CD166, расположен на 3 хромосоме (3q13.1q13.2), состоит из 16 экзонов и имеет размер более 200 Кб.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0003] Согласно настоящему изобретению предложены, в числе прочего, антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166, композиции, содержащие их, и их применения. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 согласно настоящему изобретению связывают или способны связывать весь внутриклеточный домен ("ICD") CD166 или его часть. Антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 согласно настоящему изобретению, связывающие или способные связывать весь внутриклеточный домен CD166 или его часть, можно называть "антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166". Их фрагменты можно называть соответственно, например, CDR против ICD CD166. Настоящее изобретение также включает, в числе прочего, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 можно применять в способе обнаружения (детектирования) или лечения состояния или заболевания.

[0004] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен тяжелой цепи. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к антителу или антигенсвязывающему полипептиду, содержащему переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из (i) определяющей комплементарность области (участка) 1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 3, 4 или 5 из 5 положениям аминокислот, (ii) определяющей комплементарность области (участка) 2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из 17 положениям аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 4, 5 или 6 из 6 положениям аминокислот.

[0005] В некоторых вариантах реализации переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR1 тяжелой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах реализации переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR2 тяжелой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах реализации переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR3 тяжелой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25.

[0006] В некоторых вариантах реализации переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах реализации переменный домен тяжелой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41.

[0007] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к антителу или антигенсвязывающему полипептиду, содержащему переменный домен легкой цепи, содержащий одну или более из (i) определяющей комплементарность области (участка) 1 легкой цепи (LCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 12, 13, 14, 15 или 16 из 16 аминокислотным положением, (ii) определяющей

комплементарность области (участка) 2 легкой цепи (LCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 5, 6 или 7 из 7 положениям аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 легкой цепи (LCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 7, 8 или 9 из 9 положениям аминокислот.

[0008] В некоторых вариантах реализации переменный домен легкой цепи содержит LCDR1 легкой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах реализации переменный домен легкой цепи содержит LCDR2 легкой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах реализации переменный домен легкой цепи содержит LCDR3 легкой цепи, содержащую или состоящую из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах реализации переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32; или SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах реализации переменный домен легкой цепи содержит или состоит из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32; или SEQ ID NO: 42.

[0009] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связывается с эпитопом в составе С-концевого внутриклеточного домена CD166 (например, CD166 млекопитающего, примата или человека).

[0010] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связывается с эпитопом в составе SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64; или SEQ ID NO: 66.

[0011] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично конкурирует за связывание эпитопа с антителом или антигенсвязывающим полипептидом, содержащим переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из (i) определяющей комплементарность области (участка) 1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 3, 4 или 5 из 5 положениям аминокислот, (ii) определяющей комплементарность области (участка) 2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из 17 положениям

аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 4, 5 или 6 из 6 положениям аминокислот.

[0012] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично конкурирует за связывание эпитопа с антителом или антигенсвязывающим полипептидом, содержащим переменный домен легкой цепи, содержащий одну или более из (i) определяющей комплементарность области (участка) 1 легкой цепи (LCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 12, 13, 14, 15 или 16 из 16 аминокислотным положением, (ii) определяющей комплементарность области (участка) 2 легкой цепи (LCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 5, 6 или 7 из 7 положениям аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 легкой цепи (LCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 7, 8 или 9 из 9 положениям аминокислот.

[0013] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично конкурирует за связывание эпитопа с антителом или антигенсвязывающим полипептидом, содержащим (I) переменный домен тяжелой цепи, содержащий (i) область 1, определяющую комплементарность тяжелой цепи (HCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 3, 4 или 5 из 5 положениям аминокислот, (ii) определяющей комплементарность области (участка) 2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из 17 положениям аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 4, 5 или 6 из 6 положениям аминокислот, и (II) переменный домен легкой цепи, содержащий (i) область 1, определяющую комплементарность легкой цепи (LCDR1), содержащую аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 12, 13, 14, 15 или 16 из 16 аминокислотным положением, (ii) определяющей комплементарность области (участка) 2 легкой цепи (LCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 5, 6 или 7 из 7 положениям аминокислот, и (iii) определяющей комплементарность области (участка) 3 легкой цепи (LCDR3), содержащей аминокислотную

последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 7, 8 или 9 из 9 положениям аминокислот.

[0014] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид связывается с эпитопом в составе С-концевого внутриклеточного домена CD166 с K_D в диапазоне от 100 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 100 пМ, от 50 нМ до 500 пМ, от 50 нМ до 1 нМ, от 25 нМ до 10 пМ, от 25 нМ до 100 пМ, от 25 нМ до 500 пМ, от 25 нМ до 1 нМ, от 10 нМ до 10 пМ, от 10 нМ до 100 пМ, от 10 нМ до 500 пМ или от 10 нМ до 1 нМ. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид связывается с эпитопом в составе SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64; или SEQ ID NO: 66 K_D в диапазоне от 100 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 100 пМ, от 50 нМ до 500 пМ, от 50 нМ до 1 нМ, от 25 нМ до 10 пМ, от 25 нМ до 100 пМ, от 25 нМ до 500 пМ, от 25 нМ до 1 нМ, от 10 нМ до 10 пМ, от 10 нМ до 100 пМ, от 10 нМ до 500 пМ или от 10 нМ до 1 нМ.

[0015] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело IgA, IgG, IgM, IgE или IgD. В некоторых вариантах реализации антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0016] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой или содержит гибридный белок.

[0017] В некоторых вариантах реализации антигенсвязывающий полипептид представляет собой или содержит Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fd-фрагмент, Fd'-фрагмент, Fv-фрагмент, dAb-фрагмент, scFv, выделенную область HCDR, выделенную область LCDR, диатело dsFv, scAb, однодоменное антитело из тяжелой цепи, однодоменное антитело из легкой цепи или одноцепочечное антитело.

[0018] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид мыши, антитело или антигенсвязывающий полипептид кролика или антитело или антигенсвязывающий полипептид хомяка. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело человека или гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, подвергнутые кодонной оптимизации.

[0019] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид является химерным или обратным химерным.

[0020] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой или содержит детектируемый фрагмент или терапевтический фрагмент.

[0021] В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит метку. В некоторых вариантах реализации метка представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку. В некоторых вариантах реализации метка представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β -галактозидазы. В некоторых вариантах реализации метка представляет собой или содержит радиоактивную метку. Радиоактивная метка может содержать цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl).

[0022] В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент представляет собой или содержит лекарственное средство (например, цитотоксический агент, химиотерапевтический агент, токсин или радионуклид).

[0023] Среди прочего, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0024] В некоторых вариантах реализации композиция содержит CD166 (например, CD166 млекопитающего, CD166 примата, CD166 человека). В некоторых вариантах реализации композиция содержит антитело или антигенсвязывающий полипептид согласно настоящему изобретению, связанный с CD166.

[0025] В некоторых вариантах реализации композиция включает вторичное антитело, характеризующееся способностью связываться с антителом или антигенсвязывающим полипептидом. В некоторых случаях вторичное антитело конъюгировано с агентом, например, детектируемым фрагментом. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из

пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β-галактозидазы. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит радиоактивную метку, содержащую цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl).

[0026] В некоторых вариантах реализации композиция содержит вторичное антитело, связанное с антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

[0027] Настоящее изобретение относится к нуклеотидной последовательности, содержащей последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи и/или вариабельный домен легкой цепи антитела или антигенсвязывающего полипептида согласно настоящему изобретению. Настоящее описание также относится к вектору, содержащему такую нуклеотидную последовательность. Также предложена клетка-хозяин, содержащая такую нуклеотидную последовательность или вектор. Как описано в данном документе, способ получения антитела или антигенсвязывающего полипептида включает культивирование клетки-хозяина, содержащей нуклеотидную последовательность или вектор, кодирующий вариабельный домен тяжелой цепи и/или вариабельный домен легкой цепи антитела или антигенсвязывающего полипептида согласно настоящему изобретению в условиях, позволяющих клетке-хозяину экспрессировать антитело или антигенсвязывающий полипептид. В некоторых вариантах реализации способ включает выделение антитела или антигенсвязывающего полипептида.

[0028] Настоящее изобретение относится к набору, содержащему антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе.

[0029] В некоторых вариантах реализации набор содержит вторичное антитело, характеризующееся способностью связываться с антителом или антигенсвязывающим полипептидом. В некоторых вариантах реализации вторичное антитело конъюгировано с агентом, например, детектируемым фрагментом. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β-галактозидазы. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит радиоактивную метку, например, радиоактивную метку, содержащую

цирконий-89 (89Zr), иод-124 (124I), иод-131 (131I), иод-125 (125I), висмут-212 (212Bi), висмут-213 (213Bi), астат-221 (221At), медь-67 (67Cu), медь-64 (64Cu), рений-186 (186Re), рений-188 (188Re), фосфор-32 (32P), самарий-153 (153Sm), лютеций-177 (177Lu), технеций-99m (99mTc), галлий-67 (67Ga), индий-111 (111In) или таллий-201 (201Tl).

[0030] В некоторых вариантах реализации набор содержит одно или более из (i) реагента для окрашивания ядер, (ii) блокирующего буфера, (iii) промывочного буфера и среды для препаратов.

[0031] В некоторых вариантах реализации набор содержит терапевтический агент, например, терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связывается с белком контрольной точки иммунного ответа (например, PD-L1 или PD-1).

[0032] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид специфически связывается с CD166. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, содержащие:

- (i) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;
 - (b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и
 - (c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или
- (ii) содержащие вариабельный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;
 - (b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и
 - (c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

[0033] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере

99% идентичностью аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен тяжелой цепи, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48.

[0034] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи, содержащий или состоящий из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56.

[0035] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид.

[0036] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом (например, терапевтическим фрагментом). В некоторых вариантах реализации терапевтический фрагмент представляет собой или содержит лекарственное средство (например, цитотоксический агент, химиотерапевтический агент, токсин или радионуклид).

[0037] В одном из аспектов, предложенных в настоящем документе, способ обнаружения CD166 в образце включает приведение указанного образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению и обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью указанного образца, тем самым выявляя присутствие или отсутствие CD166 (например, CD166 млекопитающего, CD166 примата или CD166 человека).

[0038] В одном из аспектов, предложенных в настоящем документе, способ обнаружения клетки, экспрессирующей CD166, в образце ткани включает приведение образца указанной ткани в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению и обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с по меньшей мере с одной клеткой в образце указанной ткани, тем самым выявляя присутствие или отсутствие

клетки, экспрессирующей CD166, в образце указанной ткани. В некоторых вариантах реализации CD166, экспрессируемый клеткой, экспрессирующей CD166, представляет собой CD166 млекопитающего, CD166 примата или CD166 человека.

[0039] В одном из аспектов, предложенных в настоящем документе, способ выявления активированного лимфоцита или активированного моноцита (лейкоцита) в образце ткани включает приведение образца указанной ткани в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению и обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с по меньшей мере с одной клеткой в указанном образце, тем самым выявляя присутствие или отсутствие активированного лимфоцита или активированного моноцита (лейкоцита) в образце указанной ткани.

[0040] В некоторых вариантах реализации образец содержит клетки из линии опухолевых клеток. В некоторых вариантах реализации образец взят у субъекта. В некоторых вариантах реализации образец содержит раковые клетки (например, клетки солидной опухоли). В некоторых вариантах реализации раковые клетки включают клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации раковые клетки включают клетки H292, клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки VXP3, клетки HT29 или клетки BT20.

[0041] В некоторых вариантах реализации образец фиксирован. В некоторых вариантах реализации образец заключен в среду (например, фиксированный формалином образец, заключенный в парафин).

[0042] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

[0043] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает определение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, что позволяет выявить уровень CD166.

[0044] В некоторых вариантах реализации способ включает сравнение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца или сравнение уровня CD166 с эталонным значением.

[0045] Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, включающему введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида субъекту, подверженному риску развития заболевания или нарушения или страдающему от него, где перед введением осуществляют обнаружение присутствия CD166 в образце, взятом у указанного субъекта. В некоторых вариантах реализации присутствие CD166 выявляли в образце, взятом у указанного субъекта, путем проведения стадий приведения указанного образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению и обнаружения присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью указанного образца, тем самым выявляя присутствие или отсутствие CD166.

[0046] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

[0047] В некоторых вариантах реализации способ включает обнаружение присутствия CD166 в образце, взятом у субъекта, после введения. В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия CD166 в образце, взятом у субъекта, включает проведение стадий приведения указанного образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению и обнаружения присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью указанного образца, что позволяет выявить присутствие или отсутствие CD166.

[0048] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

[0049] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связывается с белком контрольной точки иммунного ответа (например, PD-L1 или PD-1).

[0050] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166.

[0051] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид.

[0052] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом (например, терапевтическим фрагментом).

[0053] В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 содержит:

- (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;
 - (b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и
 - (c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или
- (ii) содержащие переменный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;
 - (b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и
 - (c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

[0054] В некоторых вариантах реализации образец содержит раковые клетки. В некоторых вариантах реализации образец содержит клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи, клетки рака предстательной железы или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации образец содержит раковые клетки, включающие клетки H292, клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки BXP3, клетки HT29 или клетки BT20.

[0055] В некоторых вариантах реализации образец содержит активированный лимфоцит или активированный моноцит (лейкоцит).

[0056] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичника, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак пищевода, светлоклеточный рак почки, рак тонкой кишки, аденокарциному толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак легкого, рак гортани, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный

рак шейки матки, плоскоклеточный рак пищевода, рак печени, рак кардиального отдела желудка, рак желудка, рак брюшной полости, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, холангиокарциному или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

[0057] Настоящее изобретение относится к способу помощи в выборе терапии для субъекта, подверженного риску развития заболевания или нарушения или страдающего от него, включающий приведение образца, взятого у указанного субъекта, в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом согласно настоящему изобретению, обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью указанного образца, что позволяет выявить присутствие или отсутствие CD166, и регистрацию присутствия или отсутствия CD166 в указанном образце.

[0058] В некоторых вариантах реализации способ включает классификацию индивидуума как индивидуума, на которого могло бы оказать благоприятное действие введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида против CD166, если в образце обнаружено присутствие CD166.

[0059] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

[0060] В некоторых вариантах реализации обнаружение присутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает определение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, что позволяет выявить уровень CD166.

[0061] В некоторых вариантах реализации способ включает сравнение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца или уровня CD166 с эталонным значением.

[0062] В некоторых вариантах реализации способ включает введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166. В некоторых вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166.

[0063] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом (например, детектируемым фрагментом или терапевтическим фрагментом).

[0064] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, содержащие:

- (i) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;
 - (b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и
 - (c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или
- (ii) содержащие вариабельный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;
 - (b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и
 - (c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

[0065] В некоторых вариантах реализации образец содержит раковые клетки. В некоторых вариантах реализации образец содержит клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи, клетки рака предстательной железы или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы. В некоторых вариантах реализации образец содержит раковые клетки, включающие клетки H292, клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки BXPС3, клетки HT29 или клетки BT20.

[0066] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичника, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак пищевода, светлоклеточный рак почки, рак тонкой кишки, аденокарциному толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак легкого, рак гортани, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, плоскоклеточный рак пищевода, рак печени, рак кардиального отдела

желудка, рак желудка, рак брюшной полости, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, холангиокарциному или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

[0067] Настоящее изобретение относится к применению антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанного в настоящем документе, для обнаружения CD166.

[0068] Настоящее изобретение относится к применению антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанного в настоящем документе, для лечения заболевания или нарушения.

[0069] Настоящее изобретение также относится к применению антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанного в настоящем документе, для выбора терапии для субъекта, подверженного риску развития заболевания или нарушения или страдающего от него. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

[0070] Настоящее изобретение относится к антителу или антигенсвязывающему полипептиду, описанному в настоящем документе, для лечения заболевания или нарушения.

[0071] Настоящее изобретение относится к антителу или антигенсвязывающему полипептиду, описанному в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

[0072] Эти и другие аспекты, охватываемые настоящим изобретением, будут более подробно описаны ниже и в формуле изобретения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0073] Единственное число: В настоящем документе использование единственного числа относится к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере к одному) из указанного в единственном числе. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

[0074] Сродство: В настоящем документе термин "сродство" относится к характеристикам связывающего взаимодействия между связывающим фрагментом и мишенью и характеризует силу связывающего взаимодействия. В некоторых вариантах реализации меру сродства выражают в виде константы диссоциации (K_D). В некоторых вариантах осуществления связывающий фрагмент обладает высоким сродством к мишени

(например, K_D менее приблизительно 10^{-7} М, менее приблизительно 10^{-8} М или менее приблизительно 10^{-9} М). В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент обладает низким сродством к мишени (например, K_D более приблизительно 10^{-7} М, более приблизительно 10^{-6} М, более приблизительно 10^{-5} М или более приблизительно 10^{-4} М).

[0075] Введение: В контексте настоящей заявки термин "введение" относится к введению композиции субъекту или системе, например, человеку. Специалистам в данной области техники известны различные способы, которые при соответствующих обстоятельствах могут быть использованы для введения субъекту. Например, в некоторых вариантах реализации путь введения может являться глазным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В некоторых вариантах реализации введение может быть бронхиальным (например, путем инстилляций в бронхи), буккальным, кожным (например, местным введением в дерму, внутрикожным, интердермальным, трансдермальным и т. д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, интраперитонеальным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, введением в конкретный орган (например, внутripеченочным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляций), вагинальным, витреальным и т. д. Введение можно осуществлять в соответствии с любой схемой лечения, описанной в настоящем документе или известной в данной области техники.

[0076] Агент: Как правило, термин "агент" в настоящем документе может относиться к соединению или объекту, относящемуся к любому классу химических соединений, включая, например, полипептид, нуклеиновую кислоту, сахарид, липид, низкомолекулярное соединение, металл или их комбинацию или комплекс. Как должно быть понятно из контекста специалистам в данной области техники, этот термин в соответствующих обстоятельствах можно использовать для обозначения объекта, который представляет собой или содержит клетку или организм, или их фракцию, экстракт или компонент. В некоторых вариантах реализации агент можно использовать в выделенной или чистой форме. В некоторых вариантах реализации агент можно использовать в необработанной или неочищенной форме. В некоторых вариантах реализации могут быть предложены агенты в виде коллекций или библиотек, которые, например, можно подвергать скринингу с целью обнаружения или исследования характеристик активных агентов, входящих в их состав. В некоторых случаях термин "агент" может относиться к объекту, представляющему собой или содержащему полимер или множество одинаковых или различных полимеров.

[0077] Облегчение: В настоящем документе термин "облегчение" означает предотвращение, ослабление или временное облегчение состояния, или улучшение состояния субъекта. Облегчение включает, но не требует обязательного полного выздоровления или полного предотвращения заболевания, нарушения или состояния (например, лучевой болезни).

[0078] Приблизительно или около: В настоящем документе термины "приблизительно" или "около" применительно к одному или более значениям, представляющим интерес, относятся к значению, которое аналогично установленному эталонному значению. В некоторых вариантах воплощения термин "приблизительно" или "около" относится к диапазону значений, находящихся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в обе стороны (большую или меньшую) от установленного стандартного значения, если не указано иное или если иное не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда число будет превышать 100% от возможного значения).

[0079] Антитело: В настоящем документе термин "антитело" относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере одну переменную область иммуноглобулина, например, аминокислотную последовательность, представляющую собой переменный домен иммуноглобулина или последовательность переменной области домена иммуноглобулина. Например, антитело может содержать переменную область тяжелой (H) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как VH) и переменную область легкой (L) цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как VL). В еще одном примере антитело содержит две переменные области тяжелой (H) цепи и две переменные области легкой (L) цепи. Термин "антитело" включает иммуноглобулины IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (а также их подтипы). Легкие цепи иммуноглобулина могут представлять собой легкую каппа-цепь или легкую лямбда-цепь.

[0080] Ассоциированный с: Два события или объекта "ассоциированы" друг с другом в том смысле, как этот термин используется в настоящем документе, если присутствие, уровень и/или форма одного из них коррелирует с присутствием, уровнем и/или формой другого. Например, конкретный объект (например, полипептид, генетическая характеристика последовательность, метаболит, микроорганизм и т. д.) считается ассоциированным с конкретным заболеванием, нарушением или состоянием, если его присутствие, уровень и/или форма коррелируют с частотой и/или предрасположенностью к заболеванию, нарушению или состоянию (например, в соответствующей популяции). В некоторых вариантах реализации два или более объекта физически "ассоциированы" друг с другом, если они непосредственно или косвенно взаимодействуют таким образом, что они

находятся и/или остаются физически близко друг от друга. В некоторых вариантах реализации два или более объекта, физически ассоциированные друг с другом, ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах реализации два или более объекта, физически ассоциированные друг с другом, не связаны друг с другом ковалентной связью, но связаны нековалентно, например, посредством водородных связей, ван-дер-ваальсового взаимодействия, гидрофобных взаимодействий, магнетизма и их комбинаций.

[0081] Связывание: В настоящем документе термин "связывание" обычно относится к нековалентной связи между двумя или более объектами. "Прямое" связывание включает физический контакт между объектами или фрагментами; не прямое связывание включает физическое взаимодействие путем физического контакта с одним или более промежуточными объектами. Связывание между двумя или более объектами обычно можно оценить в любом из множества контекстов, в том числе в тех случаях, когда взаимодействующие объекты или фрагменты исследуют по отдельности или в контексте более сложных систем (например, если они ковалентно или иным образом связаны с объектом-носителем и/или находятся в биологической системе, например, клетке).

[0082] Связывающий фрагмент: В настоящем документе "связывающий фрагмент" представляет собой любую молекулу или фрагмент молекулы, способный специфично связывать мишень, например, мишень, представляющую интерес. Связывающиеся фрагменты включают, например, антитела и их антигенсвязывающие фрагменты. В настоящем документе "антигенсвязывающий полипептид" представляет собой любой полипептид, содержащий связывающий фрагмент, причем указанный антигенсвязывающий полипептид в некоторых неограничивающих примерах может представлять собой антитело или его фрагмент. "Антигенсвязывающий полипептид" может представлять собой, без ограничений, любой полипептид из антитела, состоящего из тяжелых цепей, An антитела, состоящего из легких цепей, антитела на основе LRR, другого белкового каркаса с антитело-подобными свойствами или другого иммунологического связывающего фрагмента, известного в данной области техники, включая, например, иммуноглобулин, содержащий четыре цепи, иммуноадгезин, диатело, dsFv, триатело, тетратело, миниантитело, максиантитело, TandAb, одноцепочечное антитело, антитело на основе тяжелых цепей, однодоменное антитело на основе тяжелой цепи, конкретную HCDR, конкретную LCDR, переменный домен тяжелой цепи, переменный домен легкой цепи, DVD, BiTe, scFv, scAb, Fab, Fab', Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fd', Fv и т.п., или любую их комбинацию.

[0083] Биомаркер: Термин "биомаркер" используется в настоящем документе в соответствии с его использованием в данной области техники для обозначения объекта,

присутствие, уровень или форма которого коррелирует с конкретным биологическим явлением или состоянием, представляющим интерес, так что он считается "маркером" этого явления или состояния. В качестве нескольких примеров, в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или содержать маркер конкретного болезненного состояния или вероятности развития, возникновения или повторного возникновения конкретного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или включать маркер конкретного заболевания или терапевтического исхода или их вероятности. Таким образом, в некоторых вариантах реализации биомаркер является прогностическим и/или диагностическим фактором соответствующего биологического явления или состояния, представляющего интерес. Биомаркер может представлять собой объект, относящийся к любому классу химических соединений. Например, в некоторых вариантах реализации биомаркер может представлять собой или включать нуклеиновую кислоту, полипептид, липид, углевод, низкомолекулярное соединение, неорганический агент (например, металл или ион) или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации биомаркер представляет собой маркер клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации биомаркер является внутриклеточным. В некоторых вариантах реализации биомаркер находится вне клеток (например, секретируется или иным образом образуется или присутствует вне клеток, например, в биологической жидкости, например, крови, моче, слезной жидкости, слюне, спинномозговой жидкости и т.д.

[0084] Рак: В настоящем документе термины "рак", "злокачественное заболевание", "новообразование", "опухоль" и "карцинома" относятся к клеткам, которые демонстрируют относительно патологический нерегулируемый и/или автономный рост таким образом, что они демонстрируют аберрантный фенотип роста, характеризующийся значительной потерей контроля над пролиферацией клеток. В некоторых вариантах реализации опухоль может представлять собой или содержать клетки, являющиеся предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, метастатическими, метастатическими и/или неметастатическими. В настоящем описании специфически указаны определенные виды рака, к которым эти результаты могут относиться в особой степени. В некоторых вариантах реализации соответствующий рак может характеризоваться солидной опухолью. В некоторых вариантах реализации соответствующий рак может характеризоваться гематологической опухолью. В общем случае примеры различных видов рака известны в данной области техники.

[0085] Носитель: в настоящем документе относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или среде-носителю, с которыми вводят композицию. В

некоторых типичных вариантах реализации носители могут включать стерильные жидкости, например, воду и масла, включая нефтяные масла, масла животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В некоторых вариантах реализации носитель представляет собой или содержит один или более из твердых компонентов.

[0086] Антитело с трансплантированными CDR: В настоящем документе термин "антитело с трансплантированными CDR" относится к антителу, аминокислотная последовательность которого содержит последовательности варьируемых областей тяжелой и легкой цепей первого вида животных, причем последовательности одной или более из областей CDR V_H и/или V_L замещены последовательностями CDR другого вида животных, например, антителу, содержащему V_H и V_L -области мыши, в котором одна или более из CDR мыши (например, CDR3) замещены последовательностями CDR человека. Аналогичным образом, "антитело с трансплантированными CDR" включает, например, антитело с V_H и V_L -областями человека, в которых одна или более из CDR человека (например, CDR3) замещены последовательностями CDR мыши.

[0087] Константная область: В настоящем документе термин "константная область" относится к полипептиду, соответствующему одной или более из константных областей иммуноглобулиновых доменов антитела или происходящему от нее. Константная область может включать всевозможные варианты следующих иммуноглобулиновых доменов: домена CH1, шарнирной области, домена CH2, домена CH3 (происходящего от IgA, IgD, IgG, IgE или IgM) и домена CH4 (происходящего от IgE или IgM).

[0088] Лекарственная форма или дозированная лекарственная форма: В настоящем документе термин "лекарственная форма" может относиться к физически дискретной единице, аликвоте или количеству агента (например, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Обычно каждая из таких единиц содержит заранее определенное количество активного агента, например, заранее определенную массу или молярное количество агента.

[0089] Эпитоп: В настоящем документе термин "эпитоп" включает любой фрагмент, специфично распознаваемый антителом или антигенсвязывающим полипептидом или их связывающим фрагментом. В некоторых вариантах реализации эпитоп состоит из множества химических атомов или групп, находящихся на антигене. В некоторых вариантах реализации и/или конформациях антигена такие химические атомы или группы физически расположены рядом друг с другом в пространстве. В различных вариантах реализации подразумевается, что эпитоп представлен аминокислотной последовательностью. Следует понимать, что эпитоп, представленный аминокислотной

последовательностью, в некоторых вариантах реализации может приводить к образованию конкретной конформации указанных аминокислот, например, конформации, принимаемой указанными аминокислотами в конкретном белке и/или в конкретном контексте.

[0090] Вспомогательное вещество: В настоящем документе термин "вспомогательное вещество" относится к агенту, который можно включать в композицию, например, для придания или усиления желательной консистенции или стабилизирующего эффекта. В некоторых вариантах реализации подходящее вспомогательное вещество может представлять собой или содержать, например, крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, гликоль, воду, этанол и т.п. Вспомогательное вещество может представлять собой компонент композиции или состава, содержащего антитело или антигенсвязывающий полипептид, причем указанное вспомогательное вещество не является антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

[0091] Гомология: В настоящем документе термин "гомология" относится к общему родству между полимерными молекулами, например между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. В некоторых вариантах реализации полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если их последовательности идентичны по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%. В некоторых вариантах реализации полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если их последовательности сходны по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%. Сравнение или выравнивание последовательностей и определение процентной гомологии между двумя последовательностями можно выполнить с использованием математического алгоритма, например, BLAST (основное средство поиска локального выравнивания).

[0092] Антитело человека: В настоящем документе подразумевается, что термин "антитело человека" включает антитела, содержащие переменные и константные области, полученные, собранные или происходящие из последовательностей иммуноглобулинов человека. В некоторых вариантах реализации антитела (или компоненты антител) можно считать "антителами человека", даже если их аминокислотные последовательности содержат остатки или элементы, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например,

содержат изменения последовательности, которые могут, например, (исходно) быть внедрены путем случайного или сайт-специфичного мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*), например, в одной или более CDR.

[0093] Гуманизированный: В настоящем документе термин "гуманизированный" может относиться к антителу или антигенсвязывающему полипептиду, обладающему аминокислотной последовательностью, содержащей последовательности областей V_H и V_L эталонного антитела нечеловеческого происхождения (например, мыши), а также содержащей модификации этих последовательностей по сравнению с эталонным антителом, предназначенные для того, чтобы сделать их более "похожими на антитело человека", т.е. более сходными с вариабельными последовательностями зародышевой линии человека. В некоторых вариантах реализации "гуманизированное" антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело, иммуноспецифично связывающееся с антигеном, представляющим интерес, и содержащее каркасную область (FR), содержащую по существу аминокислотную последовательность, аналогичную последовательности антитела человека, и область, определяющую комплементарность (CDR), содержащую по существу аминокислотную последовательность, аналогичную последовательности антитела, не являющегося антителом человека. Гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид может представлять собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, в котором по существу все из по меньшей мере одного, обычно двух вариабельных доменов (Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv), в которых все или по существу все из CDR-областей, соответствующих таким областям иммуноглобулина, не являющегося иммуноглобулином человека (т.е. донорного иммуноглобулина), и все или по существу все из каркасных областей являются каркасными областями консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. В некоторых вариантах реализации гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), как правило, константной области иммуноглобулина человека. В некоторых вариантах реализации гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит как легкую цепь, так и по меньшей мере вариабельный домен тяжелой цепи. Гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид может содержать C_H1, шарнир, C_H2, C_H3 и, необязательно, C_H4-область константной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах реализации гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит только гуманизованную область V_L . В некоторых вариантах реализации гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит только гуманизованную область V_H . В некоторых конкретных вариантах реализации

гуманизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит гуманизированные области V_H и V_L .

[0094] Идентичность: В настоящем документе термин "идентичность" относится к общему родству между полимерными молекулами, например между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Способы расчета процентной идентичности двух предложенных последовательностей полипептидов известны в данной области техники. Расчет процентной идентичности двух нуклеотидных или полипептидных последовательностей можно выполнить, например, путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, для оптимального выравнивания можно ввести пропуски (пробелы) в одну или обе из первой и второй последовательностей, а неидентичными последовательностями для целей сравнения можно пренебречь). Затем сравнивают нуклеотиды или аминокислоты в соответствующих положениях. Если положение в первой последовательности занято тем же остатком (например, нуклеотидом или аминокислотой), что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы являются идентичными по данному положению. Процент идентичности между двумя последовательностями представляет собой функцию количества идентичных положений, общих для последовательностей, необязательно с учетом количества пропусков и длины каждого пропуска, который может потребоваться ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение или выравнивание последовательностей и определение процентной идентичности между двумя последовательностями можно выполнить с использованием математического алгоритма, например, BLAST (основное средство поиска локального выравнивания).

[0095] "Улучшенный," "увеличенный" или "уменьшенный": В настоящем документе эти термины или грамматически сопоставимые сравнительные термины означают значения, сравниваемые с сопоставимыми эталонными измерениями. Например, в некоторых вариантах реализации значение, полученное путем оценки с помощью агента, представляющего интерес, может быть "улучшенным" по сравнению со значением, полученным с использованием сопоставимого эталонного агента. В качестве альтернативы или дополнения, в некоторых вариантах реализации значение, полученное путем оценки у субъекта или в системе, представляющей интерес, может быть "улучшенным" по сравнению со значением, полученным у того же субъекта или в той же системе при других условиях (например, до или после события, например, введения агента, представляющего интерес), или у другого, сопоставимого субъекта (например, у сопоставимого субъекта или в системе, отличающихся от субъекта или системы,

представляющих интерес, в присутствии одного или более из показателей конкретного заболевания, нарушения или состояния, представляющего интерес, или при более раннем воздействии состояния или агента и т.д.). В некоторых вариантах реализации сравнительные термины относятся к статистически значимым различиям (например, характеризующихся частотой и/или величиной, достаточными для достижения статистической значимости). Специалисты в данной области техники должны знать или могут определить в заданном контексте степень и/или частоту различий, которые необходимы или достаточны для достижения такой статистической значимости.

[0096] *In vitro*: В настоящем документе термин "*in vitro*" относится к явлениям, происходящим в искусственной среде, например, в пробирке, реакционном сосуде, в клеточной культуре и т.д., а не в многоклеточном организме.

[0097] *In vivo*: В настоящем документе термин "*in vivo*" относится к явлениям, происходящим в многоклеточном организме, например, человека или животного, не являющегося человеком. В контексте клеточных систем этот термин можно использовать для обозначения явлений, происходящих в живой клетке (в отличие от, например, систем *in vitro*).

[0098] Выделенный (изолированный): в настоящем документе этот термин относится к веществу, которое (1) отделено по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми оно было связано ранее или с которыми это вещество могло бы быть связано в ином случае, и/или (2) присутствует в композиции, которая представляет собой или содержит ограниченное или заданное количество или концентрацию одного или более известных или неизвестных загрязнителей. Выделенное вещество в некоторых вариантах реализации может быть отделено от приблизительно 10 %, приблизительно 20 %, приблизительно 30 %, приблизительно 40 %, приблизительно 50 %, приблизительно 60 %, приблизительно 70 %, приблизительно 80 %, приблизительно 90 %, приблизительно 91 %, приблизительно 92 %, приблизительно 93 %, приблизительно 94 %, приблизительно 95 %, приблизительно 96 %, приблизительно 97 %, приблизительно 98 %, приблизительно 99 % или более чем приблизительно 99 % компонентов, не являющихся указанным веществом, с которыми указанное вещество было связано ранее, например, других определенных компонентов или загрязнителей, с которыми указанное вещество могло быть связано ранее или в ином случае. В некоторых случаях вещество является выделенным, если оно присутствует в композиции, которая содержит ограниченное или сниженное количество или концентрацию молекул такого же или аналогичного типа. Например, в некоторых случаях вещество, представляющее собой нуклеиновую кислоту, ДНК или РНК, является выделенным, если оно присутствует в композиции, которая содержит ограниченное или

сниженное количество или концентрацию молекул нуклеиновой кислоты, ДНК или РНК, не являющихся указанным веществом. Например, в некоторых случаях, вещество, представляющее собой полипептид, является выделенным, если оно присутствует в композиции, которая представляет собой или содержит ограниченное или сниженное количество или концентрацию полипептидных молекул, не являющихся указанным веществом. В некоторых вариантах реализации количество может представлять собой, например, количество, измеренное по сравнению с количеством желательного соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах реализации ограниченное количество может представлять собой количество, составляющее не более 100% от количества вещества в композиции, например, не более 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% количества вещества в композиции. В некоторых случаях композиция является чистой или по существу чистой по отношению к определенному соединению. В некоторых вариантах реализации выделенное вещество является чистым на приблизительно 80 %, приблизительно 85 %, приблизительно 90 %, приблизительно 91 %, приблизительно 92 %, приблизительно 93 %, приблизительно 94 %, приблизительно 95 %, приблизительно 96 %, приблизительно 97 %, приблизительно 98 %, приблизительно 99 % или более чем приблизительно 99 %. В настоящем документе вещество является "чистым", если оно по существу не содержит других компонентов или загрязнителей. В некоторых вариантах реализации, как понятно специалистам в данной области техники, вещество по-прежнему можно считать "выделенным" или даже "чистым" после объединения с некоторыми другими компонентами, например, одним или более из носителей или вспомогательных веществ (например, буфером, растворителем, водой и т. д.); в таких вариантах реализации процент выделения или чистоты вещества рассчитывают без учета таких носителей или вспомогательных веществ. В качестве неограничивающего примера, в некоторых вариантах реализации биологический полимер, например, полипептид или полинуклеотид, встречающийся в природе, считается "выделенным", если а) он в силу своего происхождения или источника не связан с некоторыми или всеми компонентами, сопровождающими его в естественном состоянии в природе; b) он по существу не содержит других полипептидов или нуклеиновых кислот того же вида живых организмов, который продуцирует его в природе; и/или c) он экспрессируется или иным образом связан с компонентами клетки или другой экспрессирующей системы, которая не является живым организмом, продуцирующим его в природе. Таким образом, например, в некоторых вариантах реализации, полипептид, синтезированный химическим способом или в клеточной системе, отличающейся от системы, продуцирующей его в природе, считается "выделенным" полипептидом. В

качестве альтернативы или дополнения, в некоторых вариантах реализации полипептид, подвергнутый одному или более способам очистки, можно считать "выделенным" полипептидом до той степени, в которой он отделен от других компонентов, а) с которыми он связан в природе; и/или b) с которыми он был связан при исходной продукции.

[0099] K_a : В настоящем документе " K_a " относится к скорости ассоциации конкретного связывающего фрагмента и мишени с образованием комплекса "связывающий фрагмент/мишень".

[0100] K_d : В настоящем документе " K_d " относится к скорости диссоциации конкретного комплекса "связывающий фрагмент/мишень".

[0101] K_D : В настоящем документе " K_D " относится к константе диссоциации, получаемой из отношения K_d к K_a (т.е. K_d/K_a) и выражаемой в виде молярной концентрации (М). Значения K_D можно определить с использованием способов, широко применяемых в данной области техники, например, с помощью поверхностного плазмонного резонанса или биосенсорной системы, например, системы Biacore®.

[0102] Фрагмент: Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание, что "фрагмент" представляет собой заданную химическую группу или объект с определенной структурой и/или активностью, описанный в настоящем документе.

[0103] Эталонный: В настоящем документе "эталонный" объект, система, количество, набор условий и т.д. представляет собой объект, систему, количество, набор условий, с которым сравнивают тестируемый объект, систему, количество, набор условий и т.д., как описано в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах реализации "эталонное" антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой контрольное антитело или антигенсвязывающий полипептид, например, антитело или антигенсвязывающий полипептид, не описанные в настоящем документе.

[0104] Фармацевтически приемлемый: В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество или композицию, не являющиеся вредоносными для их реципиента, или благоприятное действие которых перевешивает их вредоносный эффект для реципиента. По отношению к носителю, разбавителю или вспомогательному веществу, используемому для составления композиции, описанной в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не быть вредоносным для реципиента, или его благоприятное действие должно перевешивать вредоносный эффект для реципиента.

[0105] Фармацевтически приемлемый носитель: В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или материал для капсулирования растворителя, используемый для переноса или транспортировки рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не наносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: углеводы, например, лактозу, глюкозу и сахарозу; крахмал, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошок трагакантовой камеди; солод; желатину; тальк; вспомогательные вещества, например, масло какао и воска для суппозиторий; масла, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, например, пропиленгликоль; полиолы, например, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, например, этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор хлорида натрия; раствор Рингера; этиловый спирт; забуференные растворы; полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0106] Эталон: В настоящем документе термин "эталон" описывает стандарт или контроль, по отношению к которому выполняют сравнение. Например, в некоторых вариантах реализации агент, животное, индивид, популяция, образец, последовательность или значение, представляющие интерес, сравнивают с эталонным или контрольным агентом, животным, индивидом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах реализации эталон или контроль тестируют и/или определяют по существу одновременно с тестированием или определением объекта, представляющего интерес. В некоторых вариантах реализации эталон или контроль являются историческим эталоном или контролем, необязательно воплощенным в виде материальной среды. Обычно, как должны понимать специалисты в данной области техники, эталон или контроль определяют или исследуют в сопоставимых условиях или обстоятельствах по отношению к оцениваемым объектам. Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание присутствие существенного сходства для

обоснования использования конкретного возможного эталона или контроля и/или сравнения с ним.

[0107] Риск: В настоящем документе термин "риск" может относиться к риску заболевания, нарушения и/или состояния, означающему вероятность развития этого заболевания, нарушения и/или состояния у конкретного индивида. В некоторых вариантах реализации риск выражают в процентах. В некоторых вариантах реализации риск составляет от 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 до 100%. В некоторых вариантах реализации риск выражают в виде риска по отношению к риску, ассоциированному с эталонной выборкой или группой эталонных выборок. В некоторых вариантах реализации эталонная выборка или группа эталонных выборок характеризуется известным риском заболевания, нарушения, состояния и/или события. В некоторых вариантах реализации эталонная выборка или группа эталонных выборок состоят из индивидов, сопоставимых с конкретным индивидом. В некоторых вариантах реализации относительный риск измеряют в единицах кратного изменения, например, в виде увеличения или уменьшения риска в 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз.

[0108] Селективное связывание: В настоящем документе выражения "селективное связывание," "селективно связывает", "специфичное связывание" или "специфично связывает", употребляемые по отношению к связывающему фрагменту и мишени, относятся к предпочтительной ассоциации связывающего фрагмента с мишенью, но не с объектом, не являющимся мишенью. Между связывающим фрагментом и объектом, не являющимся мишенью, может иметь место некоторая степень неспецифичного связывания. В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент селективно связывает мишень, если связывание между связывающим фрагментом и мишенью более чем в 2 раза, более чем в 5 раз, более чем в 10 раз или более чем в 100 раз превышает связывание связывающего фрагмента и объекта, не являющегося мишенью. В некоторых вариантах реализации связывающий фрагмент селективно связывает мишень, если сродство связывания составляет менее чем приблизительно 10^{-5} М, менее чем приблизительно 10^{-6} М, менее чем приблизительно 10^{-7} М, менее чем приблизительно 10^{-8} М или менее чем приблизительно 10^{-9} М.

[0109] Субъект: В настоящем документе термин "субъект" означает любого субъекта, для которого желательны диагностика, прогноз или терапия. Например, субъект может являться животным, например, млекопитающим, например, человеком или приматом, не являющимся человеком (например, гориллой, орангутаном, шимпанзе или другой обезьяной), собакой, кошкой, морской свинкой, кроликом, крысой, мышью, лошадью, крупным рогатым скотом или коровой.

[0110] Мишень: В настоящем документе "мишень" представляет собой любую молекулу, специфично связываемую связывающим фрагментом полиспецифичной связывающей молекулы. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой эпитоп антигена, описанный в настоящем документе.

[0111] Терапевтический агент: В настоящем документе фраза "терапевтический агент" может относиться к любому агенту, оказывающему желательный терапевтический эффект при введении в организм. В некоторых вариантах реализации агент считают терапевтическим агентом, если он демонстрирует статистически значимый эффект в соответствующей популяции. В некоторых вариантах реализации соответствующая популяция может представлять собой популяцию модельных организмов. В некоторых вариантах реализации соответствующую популяцию можно задать с помощью различных критериев, например, определенной возрастной группы, пола, генетического окружения, существующих клинических состояний, в соответствии с присутствием или отсутствием конкретного биомаркера и т.д. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой вещество, которое можно применять для смягчения, облегчения, ослабления, подавления, профилактики, задержки наступления, снижения тяжести и/или частоты одного или более симптомов или особенностей заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой агент, утвержденный или подлежащий утверждению правительственным агентством перед возможностью его выпуска в продажу для медицинского применения. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой агент, для введения которого людям требуется медицинское назначение.

[0112] Терапевтически эффективное количество: В настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического вещества (например, терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанных в настоящем документе), которое обуславливает терапевтический эффект у субъекта, подвергаемого лечению, при разумном соотношении польза/риск, применимом для любого варианта лечения. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеряемым с использованием ряда тестов или с использованием маркера) или субъективным (т.е. сам субъект сообщает об эффекте или ощущает такой эффект). В частности, "терапевтически эффективное количество" относится к количеству терапевтического вещества или композиции, позволяющему эффективно лечить, облегчать или предотвращать конкретное состояние или заболевание или демонстрировать детектируемый терапевтический или профилактический эффект, например, облегчение симптомов, ассоциированных с заболеванием, предотвращение или

задержку наступления заболевания и/или снижение тяжести или частоты симптомов заболевания. Терапевтически эффективное количество можно вводить согласно схеме приема, которая может включать множественный прием стандартных доз. Для любого конкретного терапевтического вещества терапевтически эффективное количество (и/или соответствующая доза в пределах эффективной схемы приема) может варьировать, например, в зависимости от пути введения, комбинации с другими фармацевтическими агентами. Кроме того, конкретное терапевтически эффективное количество (и/или доза) для каждого конкретного субъекта может зависеть от различных факторов, в том числе от конкретного нарушения, подвергаемого лечению, и тяжести нарушения; активности конкретного применяемого фармацевтического средства; конкретной применяемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона субъекта; времени введения, пути введения и/или скорости выведения или метаболизма конкретного применяемого терапевтического вещества; продолжительности лечения; и других подобных факторов, хорошо известных специалистам в области медицины.

[0113] Лечение: В настоящем документе термин "лечение" (а также "лечить") относится к любому введению терапевтического вещества (например, терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанных в настоящем документе), которое полностью или частично смягчает, облегчает, ослабляет, подавляет, задерживает наступление, уменьшает тяжесть и/или уменьшает частоту одного или более симптомов или особенностей конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. Такое лечение можно осуществлять для субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или субъекта, у которого проявляются лишь первые признаки заболевания, нарушения и/или состояния. В качестве альтернативы или дополнения такое лечение можно осуществлять для субъекта, у которого проявляется один или более из выраженных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

[0114] Схема лечения: Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание, что термин "схема лечения" можно использовать по отношению к разовой дозе или набору, графику или серии двух или более стандартных доз, по отдельности вводимых субъекту, например, раздельно вводимых субъекту, например, в течение определенного времени. В некоторых вариантах реализации для данного вещества есть рекомендованная схема лечения, которая может включать введение одной или более доз. В некоторых вариантах реализации схема лечения включает множество доз, отделенных во времени от других доз. В некоторых вариантах реализации отдельные дозы отделены друг от друга равными промежутками времени; или периодами, составляющими по

меньшей мере два промежутка времени различной продолжительности. В некоторых вариантах реализации все дозы в составе схемы лечения соответствуют одинаковому количеству стандартных доз. В некоторых вариантах реализации различные дозы в составе схемы лечения соответствуют различному количеству.

[0115] Вектор: В настоящем документе термин "вектор" относится к реципиентной молекуле нуклеиновой кислоты, модифицированной с целью включения или встраивания предложенной нуклеотидной последовательности. Одним из типов вектора является "плазмида", которая относится к кольцевой двуцепочечной петле ДНК, в которую можно лигировать дополнительные сегменты ДНК. Еще одним типом вектора является вирусный вектор, где дополнительные сегменты ДНК можно лигировать в вирусный геном. Некоторые векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую их вводят (например, бактериальные векторы, содержащие бактериальный сайт инициации репликации, и эписомные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомные векторы млекопитающих) можно встроить в геном клетки-хозяина после введения в клетку-хозяина и, таким образом, реплицировать вместе с геномом хозяина. Более того, некоторые векторы способны контролировать экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в настоящем документе "экспрессирующими векторами". Для технологии рекомбинантных ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культивирования и трансформации тканей (например, электропорации, липофекции) можно использовать стандартные методики. Ферментативные реакции и методики очистки можно выполнять в соответствии со спецификациями производителя или процедурами, широко применяемыми в данной области техники или описанными в настоящем документе. Вышеизложенные методики и процедуры в общем случае можно выполнять в соответствии с общепринятыми способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных источниках общего характера или более специфичных источниках, которые цитируются и обсуждаются в тексте настоящего описания. См., например, пособие Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), включенное в настоящий документ посредством ссылки для любой цели.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0116] Фигура 1 представляет собой набор иммуногистохимических (ИНС) изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) клетки опухолевых линий человека (HCC1806 и BT20), каждую из которых

получили и включили в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 или надосадочной жидкостью гибридомы, экспрессирующей указанное моноклональное антитело мыши (Ab3 или Ab6).

[0117] Фигура 2 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) клетки опухолевых линий человека (HCC1806 и BT20), каждую из которых получили и включили в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с надосадочной жидкостью гибридомы, экспрессирующей указанное моноклональное антитело мыши (Ab2, Ab1 или Ab5).

[0118] Фигура 3 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) клетки опухолевых линий человека (HCC1806 и BT20), каждую из которых получили и включили в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с надосадочной жидкостью гибридомы, экспрессирующей указанное моноклональное антитело мыши (Ab7, Ab4 или Ab8).

[0119] Фигура 4 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) клетки опухолевых линий человека (HCC1806 и BT20), каждую из которых получили и включили в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали со средой (без первичного антитела).

[0120] Фигура 5 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани предстательной железы человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0121] Фигура 6 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани желудка человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0122] Фигура 7 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани печени человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0123] Фигура 8 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани селезенки человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0124] Фигура 9 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани скелетной мышцы человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0125] Фигура 10 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показаны фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) образцы ткани головного мозга человека, полученные и включенные в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированные с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из надосадочной жидкости гибридом (Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

[0126] Фигура 11 представляет собой набор ИНС-изображений, на которых показана фиксированная формалином и включенная в парафин ткань человека (hCD166-положительная ткань предстательной железы человека или hCD166-отрицательная ткань плаценты человека), полученная и включенная в блоки с использованием стандартных протоколов, а затем инкубированная с 1 мкг/мл очищенного рекомбинантного моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166 согласно настоящему изобретению или 5 мкг/мл доступного в продаже моноклонального антитела кролика против hCD166 (ABCAM® EPR2759(2)/ab109215).

[0127] Фигура 12 представляет собой набор изображений вестерн-блоттинга, на которых показаны лизаты клеток, выделенные из клеток указанных опухолевых линий

человека, проанализированные с использованием моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166, описанного в настоящем документе, моноклонального антитела кролика ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 против hCD166, моноклонального антитела мыши BD Biosciences 3A6 против hCD166 (№ по каталогу 559263) или контрольного антитела против актина. На каждом изображении вестерн-блоттинга показаны шесть дорожек, соответственно представляющие собой следующие линии клеток: H292, HCC1806, MDA-MB-231, VXPC3, HT29 и BT20.

[0128] Фигура 13 представляет собой график, на котором показаны результаты ИHC-окрашивания микроматриц опухолевых тканей (ТМА), полученных у различных пациентов, с использованием ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0129] Согласно настоящему изобретению предложены, в числе прочего, антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166, композиции, содержащие их, и их применения. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 согласно настоящему изобретению полностью или частично связывают или способны связывать внутриклеточный домен ("ICD") CD166. Антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 согласно настоящему изобретению, связывающие или способные связывать весь внутриклеточный домен CD166 или его часть, можно называть "антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166". Их фрагменты можно называть соответствующим образом, например, CDR против ICD CD166. Настоящее изобретение также включает, в числе прочего, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие или способные связывать CD166.

В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 можно применять в способе обнаружения или лечения состояния, или заболевания. Способ обнаружения, описанный в настоящем документе, можно применять *in vitro*, например, на образце, полученном у субъекта, или *in vivo*. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 можно применять в способе обнаружения или лечения рака. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 можно применять в способе обнаружения или лечения состояния, или заболевания, характеризующегося активированными лимфоцитами или активированными моноцитами (лейкоцитами).

Антитела и антигенсвязывающие полипептиды

[0130] Антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут представлять собой иммуноглобулин, антитело на основе тяжелой цепи, антитело на основе легкой цепи, антитело на основе LRR, другой белковый каркас с антитело-подобными свойствами или другой иммунологический связывающий фрагмент, известный в данной области техники, включая, например, четырехцепочечный иммуноглобулин, иммуноадгезин, диатело, dsFv, триатело, тетратело, миниантитело, максиантитело, TandAb, одноцепочечное антитело, антитело на основе тяжелой цепи, однодоменное антитело на основе тяжелой цепи, конкретную HCDR, конкретную LCDR, DVD, BiTe, scFv, scAb, Fab, Fab', Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fd', Fv и т.п., или любую их комбинацию. Субъединичная структура и трехмерная конфигурация различных классов антител и антигенсвязывающих полипептидов хорошо известны в данной области техники.

[0131] Антитело может представлять собой молекулу иммуноглобулина из четырех полипептидных цепей, например, двух тяжелых (H) цепей и двух легких (L) цепей. Аналогичным образом, антигенсвязывающий полипептид может представлять собой или содержать одну или более из тяжелой цепи, легкой цепи, переменного домена тяжелой цепи, переменного домена легкой цепи или любого из одного или более их фрагментов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники. Тяжелая цепь может содержать переменный домен тяжелой цепи и константный домен тяжелой цепи. Константный домен тяжелой цепи может содержать области CH1, шарнира, CH2, CH3 и, в некоторых случаях, CH4. Легкая цепь может содержать переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи. Константный домен легкой цепи может содержать CL. Переменный домен тяжелой цепи и переменный домен легкой цепи обычно можно дополнительно разделить на области вариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), перемежающиеся с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждый из таких переменных доменов тяжелой цепи и легкой цепи может содержать три CDR и четыре каркасные области, выстроенные от N-конца к C-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4, одна или более из которых может содержать последовательность, описанную в настоящем документе. Некоторые области тяжелой цепи можно обозначить как HFR1, HCDR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HCDR3, HFR4. Некоторые области легкой цепи можно обозначить как LFR1, LCDR1, LFR2, LCDR2, LFR3, LCDR3, LFR4.

[0132] В данной области техники существуют некоторые системы определения границ CDR (например, система Kabat и система Chothia). Специалистам в данной области техники известно, что выбор системы идентификации CDR (например, системы Kabat или системы Chothia) влияет на аминокислотную последовательность обнаруженных CDR (и, соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, кодирующих CDR). Таким образом, квалифицированный специалист должен принимать во внимание, что хотя в настоящем описании могут быть обнаружены CDR в соответствии с конкретной системой, настоящее изобретение охватывает эти CDR в том виде, как их можно идентифицировать с помощью любой альтернативной системы.

Области, определяющие комплементарность тяжелой цепи антитела против ICD CD166

[0133] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать одну или более из HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166.

[0134] HCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23.

[0135] В определенных случаях HCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 3 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 23 (каждая из которых представляет собой последовательность из 5 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 5 из 5, 4 из 5 или 3 из 5 положениям аминокислот.

[0136] В определенных случаях HCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 3 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 23 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 1 или 2 положениям аминокислот.

[0137] HCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43 и/или SEQ ID NO: 44.

[0138] В определенных случаях HCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 4, последовательностью согласно SEQ ID NO: 24, последовательностью согласно SEQ ID NO: 43 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 44 (каждая из которых представляет собой последовательность из 17 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 17 из 17, 16 из 17, 15 из 17, 14 из 17, 13 из 17 или 12 из 17 положениям аминокислот.

[0139] В определенных случаях HCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 4, последовательностью согласно SEQ ID NO: 24, последовательностью согласно SEQ ID NO: 43 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 44 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 1, 2, 3, 4 или 5 положениям аминокислот.

[0140] HCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25.

[0141] В определенных случаях HCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 25 (каждая из которых представляет собой последовательность из 6 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 6 из 6, 5 из 6 или 4 из 6 положениям аминокислот.

[0142] В определенных случаях HCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 5 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 25 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 1 или 2 положениям аминокислот.

[0143] В различных вариантах реализации аминокислотное положение может отличаться тем, что аминокислота, соответствующая определенному положению,

замещена или удалена. В различных вариантах реализации аминокислотное положение может отличаться тем, что аминокислота добавлена или вставлена.

[0144] Как понятно специалистам в данной области техники, с использованием молекулярно-биологических методик любую последовательность HCDR против ICD CD166 легко объединить с любыми другими последовательностями или доменами антител, предложенными в настоящем документе или известными в данной области техники, включая любые каркасные области, CDR или константные домены или их фрагменты, описанные в настоящем документе или известные в данной области техники, которые можно представить в антителе или связывающей молекуле любого формата, описанного в настоящем документе или известного в данной области техники.

Вариабельные домены тяжелой цепи антитела против ICD CD166

[0145] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166.

[0146] Вариабельные домены тяжелой цепи против ICD CD166 согласно настоящему изобретению могут содержать одну из, любые две из или все из HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166. Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание, что в различных случаях вариабельные домены тяжелой цепи против ICD CD166 можно выявлять, характеризовать, различать или определять по присутствию CDR или набора CDR, необязательно выбранных из одной из, любых двух из или всех из HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR1 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR2 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR1 против ICD CD166 и HCDR2 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR1 против ICD CD166 и HCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR2 против ICD CD166 и HCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 содержит HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и HCDR3 против ICD CD166.

[0147] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22 и/или SEQ ID NO: 41.

[0148] В определенных случаях переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 2, последовательности согласно SEQ ID NO: 22 или последовательности согласно SEQ ID NO: 41, например, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, 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% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 2, последовательности согласно SEQ ID NO: 22 или последовательности согласно SEQ ID NO: 41.

[0149] В определенных случаях переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 2, последовательностью согласно SEQ ID NO: 22 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 41 (каждая из которых представляет собой последовательность из 115 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41 по от 115 из 115 до по меньшей мере 90 из 115 положений аминокислот (например, по меньшей мере по 90, 95, 100, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113 или 114 из 115 положений аминокислот).

[0150] В определенных случаях переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 2, последовательностью согласно SEQ ID NO: 22 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 41 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41 по не более чем 25 положениям аминокислот (например, не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 положениям аминокислот).

Тяжелые цепи против ICD CD166

[0151] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать тяжелую цепь против ICD CD166.

[0152] Тяжелая цепь против ICD CD166 согласно настоящему изобретению может содержать любой вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166, описанный в настоящем документе.

[0153] В различных вариантах реализации константный домен тяжелой цепи против ICD CD166 может относиться к любому классу (или подклассу). В различных вариантах реализации константный домен тяжелой цепи может содержать, без ограничений, аминокислотную последовательность любого одного или более из классов IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, включая, без ограничений, такие подклассы, как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. В различных случаях константный домен может содержать смесь двух или более классов (или подклассов) константных доменов тяжелой цепи иммуноглобулина. Например, антитело или антигенсвязывающий полипептид могут содержать первый фрагмент константного домена, содержащий последовательность константного домена иммуноглобулина, выбранную из константных доменов классов IgG, IgM, IgA, IgD или IgE, и второй фрагмент константного домена, содержащий последовательность константного домена иммуноглобулина, отличающуюся от первого фрагмента и выбранную из константных доменов классов IgG, IgM, IgA, IgD или IgE. В некоторых случаях константный домен может содержать смесь двух или более подклассов, относящихся к конкретному классу константных доменов, например, первый фрагмент константного домена может содержать последовательность константного домена иммуноглобулина, выбранную из константных доменов подклассов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4, а второй фрагмент константного домена может содержать последовательность константного домена иммуноглобулина, отличающуюся от первого фрагмента и выбранную из константных доменов подклассов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 содержит Fc-область или Fc-фрагмент. Тяжелая цепь может содержать константный домен, присутствующий в эталонной тяжелой цепи, например, тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 21 и/или SEQ ID NO: 67.

[0154] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать тяжелую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 21 и/или SEQ ID NO: 67.

[0155] В определенных случаях тяжелая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 1, последовательности согласно SEQ ID NO: 21 или последовательности

согласно SEQ ID NO: 67, например, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, 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% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 1, последовательности согласно SEQ ID NO: 21 или последовательности согласно SEQ ID NO: 67.

[0156] В определенных случаях тяжелая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 1, последовательностью согласно SEQ ID NO: 21 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 67 (каждая из которых представляет собой последовательность из 439 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 21; или SEQ ID NO: 67 по от 439 из 439 до по меньшей мере 350 из 439 положением аминокислот (например, по меньшей мере 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 425, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437 или 438 или 439 положением аминокислот).

[0157] В определенных случаях тяжелая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 1, последовательностью согласно SEQ ID NO: 21 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 67 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 21; или SEQ ID NO: 67 по не более чем 80 положениям аминокислот (например, не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50 70 или 80 положениям аминокислот).

Области, определяющие комплементарность легкой цепи антитела против ICD CD166

[0158] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать одну или более из LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166.

[0159] LCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33.

[0160] В определенных случаях LCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 13 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 33 (каждая из которых

представляет собой последовательность из 16 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16, 13 из 16 или 12 из 16 положениям аминокислот.

[0161] В определенных случаях LCDR1 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 13 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 33 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 1, 2, 3 или 4 положениям аминокислот.

[0162] LCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34.

[0163] В определенных случаях LCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 14 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 34 (каждая из которых представляет собой последовательность из 7 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот.

[0164] В определенных случаях LCDR2 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 14 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 34 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 1 или 2 положениям аминокислот.

[0165] LCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность согласно SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35 и/или SEQ ID NO: 45.

[0166] В определенных случаях LCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 15, последовательностью согласно SEQ ID NO: 35 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 45 (каждая из которых представляет собой последовательность из 9 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

[0167] В определенных случаях LCDR3 против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 15, последовательностью согласно SEQ ID NO: 35 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 45 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 1 или 2 положениям аминокислот.

[0168] Как понятно специалистам в данной области техники, с использованием молекулярно-биологических методик любую последовательность LCDR против ICD CD166 легко объединить с любыми другими последовательностями или доменами антител, предложенными в настоящем документе или известными в данной области техники, включая любые каркасные области, CDR или константные домены или их фрагменты, описанные в настоящем документе или известные в данной области техники, которые можно представить в антителе или связывающей молекуле любого формата, описанного в настоящем документе или известного в данной области техники.

Вариабельные домены легкой цепи антитела против ICD CD166

[0169] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать переменный домен легкой цепи против ICD CD166.

[0170] Вариабельные домены легкой цепи против ICD CD166 согласно настоящему изобретению могут содержать одну из, любые две из или все из LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166. Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание, что в различных случаях вариабельные домены легкой цепи против ICD CD166 можно выявлять, характеризовать, различать или определять по присутствию CDR или набора CDR, необязательно выбранных из одной из, любых двух из или всех из LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR1 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR2 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR1 против ICD CD166 и LCDR2 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR1 против ICD CD166 и LCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах

реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR2 против ICD CD166 и LCDR3 против ICD CD166. В различных вариантах реализации вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 содержит LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и LCDR3 против ICD CD166.

[0171] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32 и/или SEQ ID NO: 42.

[0172] В определенных случаях вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 12, последовательности согласно SEQ ID NO: 32 или последовательности согласно SEQ ID NO: 42, например, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, 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% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 12, последовательности согласно SEQ ID NO: 32 или последовательности согласно SEQ ID NO: 42.

[0173] В определенных случаях вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 12, последовательностью согласно SEQ ID NO: 32 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 42 (каждая из которых представляет собой последовательность из 112 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 12, последовательности согласно SEQ ID NO: 32 или последовательности согласно SEQ ID NO: 42 по от 112 из 112 до по меньшей мере 85 из 112 положением аминокислот (например, по меньшей мере 85, 90, 95, 100, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 или 112 из 112 положением аминокислот).

[0174] В определенных случаях вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 12, последовательностью согласно SEQ ID NO: 32 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 42 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32; или SEQ ID NO: 42 по не более чем 25 положениям аминокислот (например, не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 25 положениям аминокислот).

Легкие цепи против ICD CD166

[0175] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать легкую цепь против ICD CD166.

[0176] Легкая цепь против ICD CD166 согласно настоящему изобретению может содержать любой вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166, описанный в настоящем документе.

[0177] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 содержит легкую цепь против ICD CD166, содержащую любой константный домен легкой цепи, например, константный домен легкой цепи, известный специалистам в данной области техники. Как известно специалистам в данной области техники, константный домен легкой цепи может представлять собой константный домен легкой каппа-цепи или константный домен легкой лямбда-цепи. В некоторых вариантах реализации константный домен легкой цепи, описанной в настоящем документе, представляет собой константный домен легкой каппа-цепи. В некоторых вариантах реализации константный домен легкой цепи, описанной в настоящем документе, представляет собой константный домен легкой лямбда-цепи. Легкая цепь может содержать константный домен, присутствующий в эталонной легкой цепи, например, легкой цепи согласно SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 31 и/или SEQ ID NO: 68.

[0178] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут содержать легкую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 31 и/или SEQ ID NO: 68.

[0179] В определенных случаях легкая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, по меньшей мере на 75% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 11, последовательности согласно SEQ ID NO: 31 или последовательности согласно SEQ ID NO: 68, например, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, 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% идентичную последовательности согласно SEQ ID NO: 11, последовательности согласно SEQ ID NO: 31 или последовательности согласно SEQ ID NO: 68.

[0180] В определенных случаях легкая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать

последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 11, последовательностью согласно SEQ ID NO: 31 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 68 (каждая из которых представляет собой последовательность из 219 аминокислот) идентична последовательности согласно SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 31; или SEQ ID NO: 68 по от 219 из 219 до по меньшей мере 175 из 219 положениям аминокислот (например, по меньшей мере 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218 или 219 из 219 положениям аминокислот).

[0181] В определенных случаях легкая цепь против ICD CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может содержать последовательность, которая при выравнивании с последовательностью согласно SEQ ID NO: 11, последовательностью согласно SEQ ID NO: 31 или последовательностью согласно SEQ ID NO: 68 отличается от последовательности согласно SEQ ID NO: 11, последовательности согласно SEQ ID NO: 31 или последовательности согласно SEQ ID NO: 68 по не более чем 40 положениям аминокислот (например, не более чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30 или 40 положениям аминокислот).

Антитела или антигенсвязывающие полипептиды против ICD CD166

[0182] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать тяжелую цепь против ICD CD166, переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166, HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166, описанные в настоящем документе. Антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать один или более из тяжелой цепи против ICD CD166, переменного домена тяжелой цепи против ICD CD166, HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166, описанных в настоящем документе, в любой комбинации.

[0183] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать легкую цепь против ICD CD166, переменный домен легкой цепи против ICD CD166, LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166, описанные в настоящем документе. Антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать один или более из легкой цепи против ICD CD166, переменного домена легкой цепи против ICD CD166, LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166, описанных в настоящем документе, в любой комбинации.

[0184] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать один или более или все из тяжелой цепи против ICD CD166, варибельного домена тяжелой цепи против ICD CD166, HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166 и/или HCDR3 против ICD CD166, описанных в настоящем документе, вместе с одним или более или всеми из легкой цепи против ICD CD166, варибельного домена легкой цепи против ICD CD166, LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166 и/или LCDR3 против ICD CD166, описанных в настоящем документе.

[0185] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать варибельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 и варибельный домен легкой цепи против ICD CD166.

[0186] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать тяжелую цепь против ICD CD166 и легкую цепь против ICD CD166.

[0187] В некоторых вариантах реализации антитела или антигенсвязывающие полипептиды против ICD CD166 могут содержать одну или две из областей HCDR1 против ICD CD166, одну или две из областей HCDR2 против ICD CD166 и/или одну или две из областей HCDR3 против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать одну или более из: двух областей HCDR1 против ICD CD166, областей HCDR2 против ICD CD166 и/или областей HCDR3 против ICD CD166, причем указанные две области являются одинаковыми или различными.

[0188] В некоторых вариантах реализации антитела или антигенсвязывающие полипептиды против ICD CD166 могут содержать одну или две из областей LCDR1 против ICD CD166, одну или две из областей LCDR2 против ICD CD166 и/или одну или две из областей LCDR3 против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать одну или более из: двух областей LCDR1 против ICD CD166, областей LCDR2 против ICD CD166 и/или областей LCDR3 против ICD CD166, причем указанные две области являются одинаковыми или различными.

[0189] В некоторых вариантах реализации антитела или антигенсвязывающие полипептиды против ICD CD166 могут содержать один или два варибельных домена тяжелой цепи и один или два варибельных домена легкой цепи. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первый варибельный домен тяжелой цепи против ICD CD166, второй

вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166, идентичный первому вариабельному домену тяжелой цепи против ICD CD166 или отличающийся от него, и вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первый вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166, второй вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166, идентичный первому вариабельному домену легкой цепи против ICD CD166 или отличающийся от него, и вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первый вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166, второй вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166, идентичный первому вариабельному домену тяжелой цепи против ICD CD166 или отличающийся от него, первый вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 и второй вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166, идентичный первому вариабельному домену легкой цепи против ICD CD166 или отличающийся от него.

[0190] В некоторых вариантах реализации антитела или антигенсвязывающие полипептиды против ICD CD166 могут содержать одну или две тяжелых цепи и одну или две легких цепи. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первую тяжелую цепь против ICD CD166, вторую тяжелую цепь против ICD CD166, идентичную первой тяжелой цепи против ICD CD166 или отличающуюся от нее, и легкую цепь против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первую легкую цепь против ICD CD166, вторую легкую цепь против ICD CD166, идентичную первой легкой цепи против ICD CD166 или отличающуюся от нее, и тяжелую цепь против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 могут содержать первую тяжелую цепь против ICD CD166, вторую тяжелую цепь против ICD CD166, идентичную первой тяжелой цепи против ICD CD166 или отличающуюся от нее, первую легкую цепь против ICD CD166 и вторую легкую цепь против ICD CD166, идентичную первой легкой цепи против ICD CD166 или отличающуюся от нее.

[0191] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну тяжелую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 1 и по меньшей мере одну легкую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 11. В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий

полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат две тяжелые цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 1 и две легкие цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 11.

[0192] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один вариабельный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 2 и по меньшей мере один вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 12. В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат два вариабельных домена тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 2 и два вариабельных домена легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 12.

[0193] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат одну или более или все из (a) HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 3; (b) HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 4; и/или (c) HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 5; и одну или более или все из (a) LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 13; (b) LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 14; и/или (c) LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 15.

[0194] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат одну или более или все из (a) двух областей HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 3; (b) двух областей HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 4; и/или (c) двух областей HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 5; и одну или более или все из (a) двух областей LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 13; (b) двух областей LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 14; и/или (c) двух областей LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 15.

[0195] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 3; по меньшей мере одну LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 13; по меньшей мере одну HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 4; по меньшей мере одну LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 14; по меньшей мере одну HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 5; и по меньшей мере одну LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 15.

[0196] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат две области HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 3; две области LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 13; две области HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 4; две области LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 14; две области HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 5; и две области LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 15.

[0197] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат одну или более или все из (a) HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 23; (b) HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 24; и/или (c) HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 25; и одну или более или все из (a) LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 33; (b) LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 34; и/или (c) LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 35.

[0198] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат одну или более или все из (a) двух областей HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 23; (b) двух областей HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 24; и/или (c) двух областей HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 25; и одну или более или все из (a) двух областей LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 33; (b) двух областей LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 34; и/или (c) двух областей LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 35.

[0199] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 23; по меньшей мере одну LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 33; по меньшей мере одну HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 24; по меньшей мере одну LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 34; по меньшей мере одну HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 25; и по меньшей мере одну LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 35.

[0200] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат две области HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 23; две области LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 33; две области HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 24; две области LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID

NO: 34; две области HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 25; и две области LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 35.

[0201] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну тяжелую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 21 и по меньшей мере одну легкую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 31. В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат две тяжелые цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 21 и две легкие цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 31.

[0202] В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 22 и по меньшей мере один переменный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 32. В некоторых конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению содержат два переменных домена тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 22 и два переменных домена легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 32.

[0203] Следует понимать, что одна или более из каркасных областей (при их присутствии) антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может представлять собой каркасную область, описанную в настоящем документе или известную в данной области техники. Как известно специалистам в данной области техники, каркасные области обычно не определяют связывание с антигеном. Типичные каркасные области тяжелой цепи согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, области, представленные в SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 21 и/или SEQ ID NO: 67. Типичные каркасные области легкой цепи согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, области, представленные в SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 31 и/или SEQ ID NO: 68.

[0204] В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой гомодимерное моноклональное антитело. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, представляют собой гетеродимерное антитело или антигенсвязывающий полипептид. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид человека,

примата, не являющегося человеком, мыши, крысы, кролика, хомяка, козы, курицы, морской свинки, лошади или овцы. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 происходят от антитела или антигенсвязывающего полипептида человека, примата, не являющегося человеком, мыши, крысы, кролика, хомяка, козы, курицы, морской свинки, лошади или овцы. Полипептид. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 включают одну или более из особенностей, например, особенностей аминокислотной последовательности, характерных для антитела или антигенсвязывающего полипептида человека, примата, не являющегося человеком, мыши, крысы, кролика, хомяка, козы, курицы, морской свинки, лошади или овцы. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или полипептид человека, гуманизированное, приматизированное или химерное антитело или полипептид.

[0205] В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид (например, антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166) представляют собой или содержат, например, четырехцепочечный иммуноглобулин, иммуноадгезин, диатело, dsFv, триатело, тетратело, миниантитело, максиантитело, TandAb (тандемное антитело), одноцепочечное антитело, антитело на основе тяжелой цепи, однодоменное антитело на основе тяжелой цепи, конкретную HCDR, конкретную LCDR, DVD, BiTe, scFv, scAb, Fab, Fab', Fab₂, Fab₃, F(ab')₂, Fd, Fd', Fv и т.п., или любую их комбинацию. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляют собой гибридное антитело или антигенсвязывающий полипептид или конъюгированное антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, например, молекулу, содержащую антитело или антигенсвязывающий полипептид и агент, например, агент, представляющий собой детектируемый фрагмент или терапевтический агент.

[0206] Антитела или фрагменты можно получить любым способом синтеза антител, известным в данной области техники (см., например, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50; WO 92/22324; WO 98/46645). Химерные антитела можно получить с использованием способов, описанных, например, в статье Morrison, 1985, *Science* 229:1202, а гуманизированные антитела - способами, описанными, например, в патенте США № 6180370.

Нуклеотидные последовательности

[0207] Настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, полностью или частично кодирующие антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе. Настоящее изобретение включает нуклеотидные последовательности, полностью или частично кодирующие HCDR1 против ICD CD166, HCDR2 против ICD CD166, HCDR3 против ICD CD166, LCDR1 против ICD CD166, LCDR2 против ICD CD166, LCDR3 против ICD CD166, переменный домен легкой цепи против ICD CD166, переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166, тяжелую цепь против ICD CD166 и/или легкую цепь против ICD CD166, описанные в настоящем документе.

[0208] Специалистам в данной области техники известно о кодонах с различающейся нуклеотидной последовательностью, но кодирующих одну и ту же аминокислоту. Специалистам в данной области техники известно о кодонах с различающейся нуклеотидной последовательностью, но кодирующих одну и ту же аминокислоту в контексте биологической системы, например, биологической системы на основе млекопитающего, бактериальной биологической системы, грибковой биологической системы или системы *in vitro*. Соответственно, по меньшей мере по этой причине настоящее изобретение включает всевозможные кодирующие последовательности, в соответствии с кодонным кодом биологической системы полностью или частично кодирующие антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе.

[0209] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 6, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует тяжелую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 1.

[0210] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 7, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 2.

[0211] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 69, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 2.

[0212] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 8, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 3.

[0213] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 4.

[0214] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 5.

[0215] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 26, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует тяжелую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 21.

[0216] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 27, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 22.

[0217] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 71, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует переменный домен тяжелой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 22.

[0218] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 28, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 23.

[0219] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 29, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 24.

[0220] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 30, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует HCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 25.

[0221] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 16, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует легкую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 11.

[0222] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 17, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 12.

[0223] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 70, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 12.

[0224] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 18, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 13.

[0225] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 19, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 14.

[0226] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность согласно SEQ ID NO: 20, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 15.

[0227] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 36, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует легкую цепь против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 31.

[0228] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 37, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 32.

[0229] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 72, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует вариабельный домен легкой цепи против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 32.

[0230] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 38, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR1 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 33.

[0231] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 39, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR2 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 34.

[0232] Согласно настоящему изобретению предложена, в числе прочего, нуклеотидная последовательность, представляющая собой или содержащая нуклеотидную последовательность согласно SEQ ID NO: 40, причем последовательность с указанным SEQ ID NO. кодирует LCDR3 против ICD CD166 согласно SEQ ID NO: 35.

[0233] В различных случаях нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, может представлять собой или присутствовать в составе вектора или плазмиды. В различных случаях вектор или плазида могут присутствовать в клетке

[0234] В различных случаях нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, может присутствовать в геноме клетки. В различных случаях нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, может присутствовать в геноме клетки млекопитающего, бактериальной клетки или клетки гриба. В различных случаях нуклеотидная последовательность, описанная в настоящем документе, может присутствовать в геноме клетки для продукции антитела, например, клетки млекопитающего для продукции антитела.

Детектируемые (детектируемые) фрагменты

[0235] В различных вариантах реализации настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению ассоциированы с детектируемым фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ковалентно или нековалентно ассоциированы с детектируемым фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166,

описанные в настоящем документе, могут быть непосредственно или косвенно ассоциированы с детектируемым фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с детектируемым фрагментом через линкер. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть объединены или конъюгированы с детектируемым фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с детектируемым фрагментом через полипептидный конец антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с детектируемым фрагментом через неконцевой остаток антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с детектируемым фрагментом посредством внедрения детектируемого фрагмента в молекулярную структуру антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с множеством одинаковых или различных детектируемых фрагментов посредством любого механизма, описанного в настоящем документе или известного в данной области техники, причем указанные одинаковые или различные детектируемые фрагменты могут быть ассоциированы с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166 посредством одинакового или различных механизмов ассоциирования, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники.

[0236] Детектируемые фрагменты согласно настоящему изобретению включают, без ограничений, фрагмент, продуцирующий, способный продуцировать или способный участвовать в продуцировании сигнала, детектируемого любыми средствами, известными в данной области техники. В конкретных случаях детектируемый фрагмент продуцирует, способен продуцировать или способен участвовать в продукции сигнала, детектируемого, без ограничений, визуальными средствами, спектроскопическими средствами, фотохимическими средствами, биохимическими средствами, иммунохимическими средствами, электромагнитными средствами, радиохимическими средствами, химическими средствами, по флуоресценции, хемифлуоресценции, электрохемилюминесценции или хемилюминесценции. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой флуоресцентный фрагмент,

радиоактивный фрагмент, парамагнитный фрагмент, хемилюминесцентный фрагмент, биолюминесцентный фрагмент, колориметрическую метку, полипептид, фермент и/или лиганд.

[0237] Детектируемые фрагменты включают, без ограничений, зеленый флуоресцентный белок (GFP), красный флуоресцентный белок (RFP), родамин, детектируемые фрагменты-производные родамина, флуоресцеин, детектируемые фрагменты-производные флуоресцеина, нафталин, детектируемые фрагменты-производные нафталина, кумарин, детектируемые фрагменты-производные кумарина, фикобилипротеины и их производные, например, фикоэритрин и фикоцианин, люциферазу, бета-галактозидазу, хромофоры, фенолфталеин, малахитовый зеленый, нитроароматические соединения, например, нитрофенил, диазо-красители, дабсил (4-диметиламиноахобензол-4'-сульфонил), His-маркер и биотинсвязывающие фрагменты, например, стрептавидин или авидин. Детектируемый фрагмент может представлять собой радиоактивный изотоп или радиоактивную метку (например, ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I , цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl), или молекулу, меченую радиоактивной меткой. Детектируемый фрагмент может представлять собой низкомолекулярное соединение, флуоресцентный краситель или соединение, которое можно обнаружить по рентгеновскому или электромагнитному излучению. Детектируемый фрагмент может представлять собой каталитический субстрат фермента, причем активность указанного фермента с субстратом продуцирует детектируемый сигнал. Детектируемые фрагменты-ферменты согласно настоящему изобретению включают, без ограничений, пероксидазу, щелочную фосфатазу (ЩФ), глюкозооксидазу или β -галактозидазу.

[0238] Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание, что антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению можно обнаружить, например, с помощью вторичного антитела в иммуногистохимическом способе.

Терапевтические фрагменты

[0239] В различных вариантах реализации настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению ассоциированы с терапевтическим фрагментом. В различных случаях антитело или

антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ковалентно или нековалентно ассоциированы с терапевтическим фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть непосредственно или косвенно ассоциированы с терапевтическим фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с терапевтическим фрагментом через линкер. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть объединены или конъюгированы с терапевтическим фрагментом. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с терапевтическим фрагментом через полипептидный конец антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с терапевтическим фрагментом через неконцевой остаток антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, ассоциированы с терапевтическим фрагментом посредством внедрения терапевтического фрагмента в молекулярную структуру антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут быть ассоциированы с множеством одинаковых или различных терапевтических фрагментов посредством любого механизма, описанного в настоящем документе или известного в данной области техники, причем указанные одинаковые или различные терапевтические фрагменты могут быть ассоциированы с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166 посредством одинакового или различных механизмов ассоциирования, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники.

[0240] Терапевтические фрагменты согласно настоящему изобретению включают лекарственные вещества, например, лекарственное вещество для лечения состояния или заболевания. Терапевтические фрагменты согласно настоящему изобретению включают, без ограничений, цитотоксический фрагмент, химиотерапевтический фрагмент, токсин или радионуклид.

[0241] В различных вариантах реализации химиотерапевтический агент включает проапоптозные, цитостатические и/или цитотоксические агенты, например, включая специфические агенты, применяемые и/или рекомендованные для применения при

лечении одного или более из заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтические агенты можно применять для лечения рака. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из алкилирующих агентов, один или более из антрациклинов, один или более из деструкторов цитоскелета (например, агентов, мишенями которых являются микротрубочки, например, таксанов, майтансина и их аналогов), один или более из эпотилонов, один или более из ингибиторов гистондеацетилазы HDAC), один или более из ингибиторов топоизомеразы (например, ингибиторов топоизомеразы I и/или топоизомеразы II), один или более из ингибиторов киназ, один или более из аналогов нуклеотидов или предшественников аналогов нуклеотидов, один или более из пептидных антибиотиков, один или более из агентов на основе платины, один или более из ретиноидов, один или более из алкалоидов барвинка и/или один или более из аналогов одного или более из следующих агентов (т.е. обладающих такой же значимой антипролиферативной активностью). В некоторых конкретных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из актиномицина, полностью транс-ретиноевой кислоты, ауристатина, азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бортезомиба, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфида, куркумина, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, эпотилона, этопозида, фторурацила, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, иматиниба, иринотекана, майтансина и/или их аналогов (например, DM1) мехлоретамина, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, майтансиноида, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, тенипозида, тиогуанина, топотекана, валрубицина, винбластин, винкристина, виндезина, винорелбина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент можно применять в контексте конъюгата "антитело-лекарственное вещество". В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент в составе конъюгата "антитело-лекарственное вещество", выбранного из группы, состоящей из: hLL1-доксорубицина, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-доксорубицина, гемтузумаба-озогамицина, брентуксимаба-ведотина, трастузумаба-энтансина, инотузумаба-озогамицина, глембатумомаба-ведотина, SAR3419, SAR566658, B1B015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, антитела против PSMA-ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-

7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, ворсетузумаба-мафодотина и лорвотузумаба-мертансина. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из фарнезилтиосалициловой кислоты (FTS), 4-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-гидроксидбутанамида (CMH), эстрадиола (E2), тетраметоксистилбена (TMS), δ -токатриенола, салиномицина или куркумина. Комбинированная терапия: В настоящем документе термин "комбинированная терапия" относится к ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации два или более агентов можно вводить одновременно; в некоторых вариантах реализации такие агенты можно вводить последовательно; в некоторых вариантах реализации такие агенты вводят в составе перекрывающихся схем приема.

[0242] В различных вариантах реализации химиотерапевтический агент включает проапоптозные, цитостатические и/или цитотоксические агенты, например, включая специфические агенты, применяемые и/или рекомендованные для применения при лечении одного или более из заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтические агенты можно применять для лечения рака. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из алкилирующих агентов, один или более из антрациклинов, один или более из деструкторов цитоскелета (например, агентов, мишенями которых являются микротрубочки, например, таксанов, майтансина и их аналогов), один или более из эпотилонов, один или более из ингибиторов гистондеацетилазы HDAC), один или более из ингибиторов топоизомеразы (например, ингибиторов топоизомеразы I и/или топоизомеразы II), один или более из ингибиторов киназ, один или более из аналогов нуклеотидов или предшественников аналогов нуклеотидов, один или более из пептидных антибиотиков, один или более из агентов на основе платины, один или более из ретиноидов, один или более из алкалоидов барвинка и/или один или более из аналогов одного или более из следующих агентов (т.е. обладающих такой же значимой антипролиферативной активностью). В некоторых конкретных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из актиномицина, полностью транс-ретиноевой кислоты, ауристатина, азациитидина, азатиоприна, блеомицина, бортезомиба, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфамида, куркумина, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, эпотилона, этопозида, фторурацила,

гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, иматиниба, иринотекана, майтансина и/или их аналогов (например, DM1) мехлоретамин, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, майтансиноида, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, тенипозид, тиогуанина, топотекана, валрубицина, винбластин, винкристина, виндезин, винорелбин и их комбинации. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент можно применять в контексте конъюгата "антитело-лекарственное вещество". В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент в составе конъюгата "антитело-лекарственное вещество", выбранного из группы, состоящей из: hLL1-доксорубин, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-доксорубин, гемтузумаб-озогамицин, брентуксимаб-ведотин, трастузумаб-эмансина, инотузумаб-озогамицин, глембатумомаб-ведотин, SAR3419, SAR566658, B1B015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, антитела против PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, ворсетузумаб-мафодотин и лорвотузумаб-мертансина. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из фарнезилтиосалициловой кислоты (FTS), 4-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-гидроксипиперидина (CMH), эстрадиола (E2), тетраметоксистерилбена (TMS), δ -токатриенола, салиномицин или куркумина Комбинированная терапия: В настоящем документе термин "комбинированная терапия" относится к ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации два или более агентов можно вводить одновременно; в некоторых вариантах реализации такие агенты можно вводить последовательно; в некоторых вариантах реализации такие агенты вводят в составе перекрывающихся схем приема.

Эпитопы и связывание

[0243] Антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению может связывать эпитоп, представляющий собой или содержащий аминокислоты внутриклеточного домена CD166. В различных вариантах реализации CD166 представляет собой CD166 млекопитающего. В различных вариантах реализации CD166 представляет собой CD166 мыши или крысы. В различных вариантах

реализации CD166 представляет собой CD166 примата. В различных вариантах реализации CD166 представляет собой CD166 человека.

[0244] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 согласно настоящему изобретению может связывать эпитоп, представляющий собой или содержащий аминокислотную последовательность, присутствующую во внутриклеточном домене CD166 (SEQ ID NO: 62). В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают эпитоп ICD CD166, присутствующий во фрагменте SEQ ID NO: 62, представляющий собой или содержащий, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот, выбранных из состава последовательности SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах реализации эпитоп антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, представляет собой SEQ ID NO: 63 или ее фрагмент (например, фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот, выбранных из состава последовательности SEQ ID NO: 63). В конкретных вариантах реализации эпитоп антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, представляет собой SEQ ID NO: 64 или ее фрагмент (например, фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот, выбранных из состава последовательности SEQ ID NO: 64). В некоторых вариантах реализации эпитоп антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, представляет собой SEQ ID NO: 65 или ее фрагмент (например, фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот, выбранных из состава последовательности SEQ ID NO: 65). В конкретных вариантах реализации эпитоп антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, представляет собой SEQ ID NO: 66 или ее фрагмент (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот, выбранных из состава последовательности SEQ ID NO: 66).

[0245] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166, представляющий собой или содержащий SEQ ID NO: 62 или ее фрагмент (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот SEQ ID NO: 62).

[0246] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166,

представляющий собой или содержащий SEQ ID NO: 63 или ее фрагмент (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот SEQ ID NO: 63).

[0247] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166, представляющий собой или содержащий SEQ ID NO: 64 или ее фрагмент (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот SEQ ID NO: 64).

[0248] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166, представляющий собой или содержащий SEQ ID NO: 65 или ее фрагмент (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот SEQ ID NO: 65).

[0249] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166, представляющий собой или содержащий SEQ ID NO: 66 или ее фрагмент (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислот SEQ ID NO: 66).

[0250] Аминокислоты эпитопа могут являться смежными, не являться смежными или представлять собой комбинацию смежных и несмежных аминокислот.

[0251] В различных вариантах реализации эпитоп содержит множество смежных аминокислот ICD CD166. В различных вариантах реализации эпитоп содержит множество смежных аминокислот SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и/или SEQ ID NO: 66. В различных вариантах реализации эпитоп содержит множество несмежных аминокислот SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и/или SEQ ID NO: 66. В различных вариантах реализации эпитоп содержит множество смежных аминокислот SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и/или SEQ ID NO: 66 и множество несмежных аминокислот SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65 и/или SEQ ID NO: 66.

[0252] В различных вариантах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают SEQ ID NO: 62. В различных вариантах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают SEQ ID NO: 63. В различных вариантах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают SEQ ID NO: 64. В различных вариантах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают SEQ ID

NO: 65. В различных вариантах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают SEQ ID NO: 66.

[0253] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие SEQ ID NO: 62. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие SEQ ID NO: 63. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие SEQ ID NO: 64. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие SEQ ID NO: 65. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, связывающие SEQ ID NO: 66.

[0254] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие эпитоп CD166, идентичный эпитопу CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе.

[0255] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, представляют собой любое антитело или антигенсвязывающий полипептид, конкурирующие с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, содержащими последовательность, описанную в настоящем документе по отношению к связыванию CD166 или его эпитопа ("конкурирующее антитело"). Следует понимать, что предложенное антитело или антигенсвязывающий полипептид и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, конкурируют в том случае, если связывание предложенного антитела или антигенсвязывающего полипептида с молекулой антигена блокирует, ингибирует, мешает или иным образом ослабляет связывание антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе, с той же молекулой антигена, согласно любому

измерению, анализу или способу прогнозирования, известным в данной области техники. В некоторых из таких случаев предложенное антитело или антигенсвязывающий полипептид и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, конкурируют в том случае, если связывание предложенного антитела или антигенсвязывающего полипептида с молекулой антигена блокирует, ингибирует, мешает или иным образом ослабляет связывание антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе, с той же молекулой антигена за счет стерического ингибирования, занятия эпитопа или сайта связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе, предложенным антителом или антигенсвязывающим полипептидом, или загромождения эпитопа или сайта связывания от антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе, предложенным антителом или антигенсвязывающим полипептидом. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, связывают эпитоп CD166, идентичный или перекрывающийся с эпитопом CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, содержащего последовательность, описанную в настоящем документе. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может представлять собой любой из полного белка CD166, фрагмента белка CD166, выделенного белка CD166, выделенного фрагмента белка CD166 или полного белка или фрагмента белка CD166, присутствующего в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может присутствовать в клетке, присутствовать в клеточной мембране или быть извлечен из клеточной мембраны. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может присутствовать в организме. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность,

описанную в настоящем документе, может представлять собой белок CD166 или его фрагмент, продуцируемый клеткой, тканью, органом или организмом. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может представлять собой синтетический белок CD166 или его фрагмент. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может представлять собой ICD-фрагмент CD166. В различных вариантах реализации антиген или эпитоп, за который конкурируют предложенное антитело и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, содержащие последовательность, описанную в настоящем документе, может представлять собой фрагмент CD166 согласно SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65; или SEQ ID NO: 66.

[0256] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают эпитоп ICD CD166, описанный в настоящем документе, с K_D менее 100 нМ, менее 75 нМ, менее 50 нМ, менее 40 нМ, менее 30 нМ, менее 20 нМ, менее 10 нМ, менее 5 нМ, менее 1 нМ, менее 900 пМ, менее 800 пМ, менее 700 пМ, менее 600 пМ, менее 500 пМ, менее 400 пМ, менее 300 пМ, менее 200 пМ, менее 100 пМ или менее 50 пМ. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают эпитоп ICD CD166, описанный в настоящем документе, с K_D более 5 пМ, более 10 пМ, более 25 пМ, более 50 пМ, более 100 пМ, более 200 пМ, более 300 пМ, более 400 пМ, более 500 пМ, более 600 пМ, более 700 пМ, более 800 пМ, более 900 пМ, более 1 нМ, более 5 нМ или более 10 нМ. В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, связывают эпитоп ICD CD166, описанный в настоящем документе, с K_D от 100 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 100 пМ, от 50 нМ до 500 пМ, от 50 нМ до 1 нМ, от 25 нМ до 10 пМ, от 25 нМ до 100 пМ, от 25 нМ до 500 пМ, от 25 нМ до 1 нМ, от 10 нМ до 10 пМ, от 10 нМ до 100 пМ, от 10 нМ до 500 пМ или от 10 нМ до 1 нМ.

[0257] Связывающие свойства антитела или антигенсвязывающего полипептида, описанных в настоящем документе, можно измерять способами, известными в данной области техники, включая, без ограничений, любой из следующих способов: анализ BIACORE, твердофазный иммуноферментный анализ (твердофазный ИФА),

рентгеновскую кристаллографию, секвенирование и сканирующий мутагенез. Связывающее взаимодействие антитела или антигенсвязывающего полипептида можно анализировать с помощью поверхностного плазмонного резонанса (ППР). ППР или анализ взаимодействия биомолекул (BIA) может обнаруживать взаимодействия в реальном времени без мечения взаимодействующих агентов.

Варианты применения

[0258] Настоящее изобретение включает различные варианты применения, имеющие отношение к CD166 и/или к антителу или антигенсвязывающему полипептиду против ICD CD166, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при анализе концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В различных вариантах реализации анализ представляет собой диагностический анализ. В различных вариантах реализации анализ представляет собой мониторинга прогрессирования состояния или заболевания или его лечения.

[0259] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при обнаружении или диагностике состояния или заболевания. В некоторых случаях применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 при обнаружении или диагностике состояния или заболевания включает определение того, содержит ли или содержала ли клетка, ткань, орган, образец или организм субъекта CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание. Обнаружение состояния или заболевания может включать определение того, что клетка, ткань, орган, образец или организм субъекта содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание. В различных случаях определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание, включает сравнение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 с эталоном. Можно диагностировать, что клетка, ткань, орган, образец или субъект характеризуются, подвергаются воздействию или являются типичными представителями состояния или заболевания при определении того, что клетка, ткань, орган, образец или субъект содержат или содержали CD166 в

концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание. Следует понимать, что определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание, может быть в некоторых случаях достаточным для или эквивалентно обнаружению или диагностике состояния или заболевания у субъекта, от которого была получена клетка, ткань, орган или образец.

[0260] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют в качестве фактора (например, одного из двух или более факторов, например, совокупности факторов), рассматриваемых при обнаружении или диагностике состояния или заболевания. В определенных случаях обнаружение или диагностика состояния или заболевания может включать иерархические, совместные, комбинированные, взвешенные, интегрированные, булевы, объективные, субъективные или другие средства совокупного рассмотрения или анализа двух или более факторов, по меньшей мере один из которых может представлять собой концентрацию, количество, уровень, профиль экспрессии или локализацию CD166. Так, в некоторых случаях обнаружение или диагностика состояния или заболевания путем совокупного рассмотрения или анализа множества факторов может включать применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 при определении того, содержит ли или содержала ли клетка, ткань, орган, образец или организм субъекта CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, что вносит вклад в обнаружение или диагностику. В различных случаях определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание, включает сравнение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 с эталоном.

[0261] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при определении вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания. В некоторых случаях применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 при определении вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания, включает определение того, что клетка, ткань, орган, образец или организм субъекта содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии

профиля экспрессии или в локализации, указывающей на состояние или заболевание. Определение вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания может включать определение того, что клетка, ткань, орган, образец или организм субъекта содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на вероятность или риск присутствия или возникновения в будущем состояния или заболевания. В различных случаях определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на вероятность или риск присутствия или возникновения в будущем состояния или заболевания, включает сравнение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 с эталоном. Следует понимать, что определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации, количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на вероятность или риск присутствия или возникновения в будущем состояния или заболевания, может быть в некоторых случаях достаточным для или эквивалентно обнаружению или диагностике состояния или заболевания у субъекта, от которого была получена клетка, ткань, орган или образец.

[0262] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют в качестве фактора, учитываемого при определении вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания. В определенных случаях определение вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания может включать иерархические, совместные, комбинированные, взвешенные, интегрированные, булевы, объективные, субъективные или другие средства совокупного рассмотрения или анализа двух или более факторов, по меньшей мере один из которых может представлять собой концентрацию, количество, уровень, профиль экспрессии или локализацию CD166. Так, в некоторых случаях определение вероятности или риска присутствия или возникновения в будущем у субъекта состояния или заболевания включает совокупное рассмотрение или анализ множества факторов, причем указанное множество факторов включает применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 при определении концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В различных случаях определение того, что клетка, ткань, орган или образец содержат или содержали CD166 в концентрации,

количестве, на уровне, при присутствии профиля экспрессии или в локализации, указывающей на вероятность или риск присутствия или возникновения в будущем состояния или заболевания, включает сравнение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 с эталоном.

[0263] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при определении необходимости применения схемы лечения для терапии состояния или заболевания. В случае определения того, что субъект страдает или подвергается риску состояния или заболевания, полностью или частично основанного на определенных концентрации, количестве, уровне, профиле экспрессии или локализации CD166 или их изменении, можно начать лечение состояния или заболевания в соответствии со схемой. В случае определения того, что субъект не страдает или не подвергается риску состояния или заболевания, полностью или частично основанного на определенных концентрации, количестве, уровне, профиле экспрессии или локализации CD166 или их изменении, лечение состояния или заболевания в соответствии со схемой в определенных случаях не будет начато.

[0264] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при отборе или идентификации субъекта для лечения в соответствии со схемой лечения и/или при отборе или выявлении субъекта, который не должен получать лечение в соответствии со схемой лечения. В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют в анализе, предшествующем или являющемся необходимым требованием для назначения или применения схемы лечения субъекту. В различных вариантах реализации субъекта выбирают или идентифицируют для лечения, если определяют, что у субъекта имеет место концентрация, количество, уровень, профиль экспрессии или локализация CD166 или его изменение, указывающее на то, что субъект страдает или подвергается риску состояния или заболевания. В различных вариантах реализации субъекта выбирают или выявляют для лечения, если определение того, что субъект страдает или подвергается риску состояния или заболевания, полностью или частично основано на концентрации, количестве, уровне, профиле экспрессии или локализации CD166 или их изменении.

[0265] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при идентификации CD166 как биомаркера. В некоторых случаях предложена клетка, ткань, орган, образец или субъект, причем указанные клетка, ткань, орган, образец или субъект

заведомо, согласно диагнозу или предположительно характеризуются, являются примерами или подвергаются риску состояния или заболевания или получены от субъекта, заведомо, согласно диагнозу или предположительно страдающего, являющегося примером или подвергающегося риску состояния или заболевания. Настоящее изобретение может включать определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта и сравнение определенных концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 с эталоном. В различных случаях можно определить, что тестируемая клетка, ткань, орган, образце или субъект характеризуется другой (т.е. значимо отличающейся) концентрацией, количеством, уровнем, профилем экспрессии или локализацией CD166 по сравнению с эталоном, в силу чего CD166 является биомаркером соответствующего состояния или заболевания. В различных случаях можно определить, что тестируемая клетка, ткань, орган, образце или субъект не характеризуется другой (т.е. значимо отличающейся) концентрацией, количеством, уровнем, профилем экспрессии или локализацией CD166 по сравнению с эталоном, в силу чего CD166 не является биомаркером соответствующего состояния или заболевания.

[0266] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при мониторинге состояния или заболевания. В настоящем документе мониторинг состояния или заболевания может включать выявление изменения активности, тяжести, стадии, характера или других особенностей с течением времени. Мониторинг может включать измерение множества моментов времени, включая, без ограничений, первый момент времени и второй момент времени. В некоторых случаях первый момент времени предшествует инициации схемы лечения. В некоторых случаях первый момент времени следует после инициации схемы лечения. В некоторых случаях второй момент времени имеет место во время схемы лечения. В некоторых случаях второй момент времени имеет место после завершения схемы лечения. В некоторых случаях изменения в лечении или его отсутствии в период между первым моментом времени и вторым моментом времени отсутствуют. В настоящем документе измерение в момент времени схемы мониторинга может включать определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В различных вариантах реализации определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта включает применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. В различных

случаях определенную концентрацию, количество, уровень, профиль экспрессии или локализацию CD166 сравнивают с эталоном. В некоторых случаях эталон представляет собой определение в более ранний момент времени. В некоторых случаях эталон представляет собой определение в более поздний момент времени.

[0267] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при мониторинге лечения, например, успешного или неудачного лечения. В настоящем документе мониторинг лечения может включать выявление изменения активности, тяжести, стадии, характера или других особенностей с течением времени. Мониторинг может включать измерение множества моментов времени, включая, без ограничений, первый момент времени и второй момент времени. В некоторых случаях первый момент времени предшествует инициации схемы лечения. В некоторых случаях первый момент времени следует после инициации схемы лечения. В некоторых случаях второй момент времени имеет место во время схемы лечения. В некоторых случаях второй момент времени имеет место после завершения схемы лечения. В некоторых случаях изменения в лечении в период между первым моментом времени и вторым моментом времени отсутствуют. В некоторых случаях имеет место изменение в лечении в период между первым моментом времени и вторым моментом времени. В настоящем документе измерение в момент времени схемы мониторинга может включать определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В различных вариантах реализации определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта включает применение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. В различных случаях определенную концентрацию, количество, уровень, профиль экспрессии или локализацию CD166 сравнивают с эталоном. В некоторых случаях эталон представляет собой определение в более ранний момент времени. В некоторых случаях эталон представляет собой определение в более поздний момент времени.

[0268] В некоторых вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, применяют при определении необходимости изменения схемы лечения для терапии состояния или заболевания. В некоторых случаях, если мониторинг субъекта, получающего лечение, показывает, что текущая схема лечения не привела к эффективному лечению состояния или заболевания, текущую схему лечения можно пересмотреть, например, в пользу другой

или более строгой схемы, чем текущая схема. В некоторых случаях, если мониторинг субъекта, получающего лечение, показывает, что текущая схема лечения не привела к улучшению или значимому улучшению состояния или заболевания, текущую схему лечения можно пересмотреть, например, в пользу другой или более строгой схемы, чем текущая схема. В некоторых случаях, если мониторинг субъекта, получающего лечение, показывает, что текущая схема лечения привела к эффективному лечению состояния или заболевания, текущую схему лечения можно пересмотреть, например, в пользу другой или менее строгой схемы, чем текущая схема. В некоторых случаях, если мониторинг субъекта, получающего лечение, показывает, что текущая схема лечения привела к улучшению, например, значимому улучшению состояния или заболевания, текущую схему лечения можно пересмотреть, например, в пользу другой или менее строгой схемы, чем текущая схема. Следует понимать, что изменение схемы лечения в конечном счете определяет медицинский работник или другое лицо, применяющее или руководящее применением схемы лечения.

[0269] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает сервис (услугу), при котором выполняют способ, методику или анализ, описанные в настоящем документе, в предоставленном образце.

[0270] Эталон (референс) может представлять собой любую сопоставимую клетка, ткань, орган, образец или субъекта, причем указанные клетка, ткань, орган, образец или субъект (а) согласно информации, диагнозу или предположению имеют, представляют или подвергаются риску состояния или заболевания или (b) согласно информации, диагнозу или предположению не имеют, не представляют или не подвергаются риску состояния или заболевания. Эталон также может представлять собой любое стандартное, принятое, выбранное, заданное, экспериментально определенное, систематически определяемое или относительное значение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В конкретных случаях эталон представляет собой образец клетки, ткани, органа, образца или субъекта того же типа, обладающий такими же или аналогичными характеристиками по отношению к одному или более из значимых медицинских параметров. В конкретных случаях эталон представляет собой образец клетки, ткани, органа, образца или субъекта того же типа, обладающий такими же или аналогичными характеристиками по отношению к одному или более из значимых медицинских параметров, причем эталон заведомо является здоровым в том смысле, что субъект заведомо, согласно диагнозу или предположительно не страдает конкретным состоянием или заболеванием. Эталон можно получить от того же субъекта, что и тестируемую

клетку, ткань, орган или образец. Эталон может представлять собой здоровую ткань того же субъекта, от которого получена тестируемая клетка, ткань, орган или образец. Эталон может быть получен от того же субъекта в другой момент времени, например, в более ранний момент времени или более поздний момент времени. В некоторых случаях эталонный момент времени предшествует инициации схемы лечения, а тестируемый момент времени имеет место после инициации схемы лечения. В некоторых случаях эталонный момент времени предшествует инициации схемы лечения, а тестируемый момент времени имеет место во время или после завершения схемы лечения.

[0271] Различные варианты реализации, содержащиеся в настоящем документе, включают измерение или определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта с применением антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. В различных вариантах реализации измерение или определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта включает этап приведения указанной клетки, ткани, органа, образца или организма субъекта в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, описанными в настоящем документе. В различных вариантах реализации измерение или определение концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в тестируемой клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта включает этап, позволяющий антителу или антигенсвязывающему полипептиду против ICD CD166, описанным в настоящем документе, связать CD166 клетки, ткани, органа, образца или организма субъекта, подвергающихся воздействию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает инкубирование клетки, ткани, органа, образца или субъекта с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166 таким образом, который в достаточной степени обеспечивает связывание антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 с CD166 клетки, ткани, органа, образца или субъекта. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает этап удаления несвязанного антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, например, путем промывки клетки, ткани, органа, образца или субъекта, подвергавшихся воздействию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает этап определения

присутствия, отсутствия, концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта.

[0272] В некоторых вариантах реализации, включающих этап определения присутствия, отсутствия, концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта, антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 не связан с детектируемым фрагментом. В некоторых случаях обнаружение CD166 включает этап мечения CD166, связанного с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, описанным в настоящем документе, путем представления вторичного антитела. В конкретных случаях вторичное антитело представляет собой антитело, связывающее антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166. Соответственно, в некоторых вариантах реализации обнаружение CD166 включает приведение клетки, ткани, органа, образца или субъекта, подвергавшегося воздействию или связанного с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, в контакт (или по меньшей мере приведение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, связанного с CD166, в контакт) со вторичным антителом. Конкретные варианты реализации дополнительно включают этап, обеспечивающий связывание вторичного антитела с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает инкубирование клетки, ткани, органа, образца или субъекта с вторичным антителом таким образом, который в достаточной степени обеспечивает связывание вторичного антитела с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает этап удаления несвязанного вторичного антитела, например, путем промывки клетки, ткани, органа, образца или субъекта, подвергавшихся воздействию вторичного антитела. В некоторых случаях вторичное антитело представляет собой антитело, связывающее антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, причем вторичное антитело связано с детектируемым фрагментом. Специалисты в данной области техники знают о способах, подходящих для применения при обнаружении настоящего детектируемого фрагмента.

[0273] В некоторых вариантах реализации, включающих этап определения присутствия, отсутствия, концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта, антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связан с детектируемым фрагментом, который связывает вторичное антитело. В некоторых случаях обнаружение CD166 включает этап мечения CD166, связанного с антителом или антигенсвязывающим

полипептидом против ICD CD166, описанным в настоящем документе, путем представления вторичного антитела. В конкретных случаях вторичное антитело представляет собой антитело, связывающее антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166. Соответственно, в некоторых вариантах реализации обнаружение CD166 включает приведение клетки, ткани, органа, образца или субъекта, подвергавшегося воздействию или связанного с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, в контакт (или по меньшей мере приведение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, связанного с CD166, в контакт) со вторичным антителом. Конкретные варианты реализации дополнительно включают этап, обеспечивающий связывание вторичного антитела с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает инкубирование клетки, ткани, органа, образца или субъекта с вторичным антителом таким образом, который в достаточной степени обеспечивает связывание вторичного антитела с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение включает этап удаления несвязанного вторичного антитела, например, путем промывки клетки, ткани, органа, образца или субъекта, подвергавшихся воздействию вторичного антитела. В некоторых случаях вторичное антитело представляет собой антитело, связывающее антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, причем вторичное антитело связано с детектируемым фрагментом. Специалисты в данной области техники знают о способах, подходящих для применения при обнаружении настоящего детектируемого фрагмента вторичного антитела.

[0274] В некоторых вариантах реализации, включающих этап определения присутствия, отсутствия, концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта, антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связан с детектируемым фрагментом, причем антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, связанный с CD166, обнаруживают без применения вторичного антитела. В некоторых вариантах реализации обнаруживают (детектируют) детектируемый (детектируемый) фрагмент, связанный (например, непосредственно связанный) с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. Специалисты в данной области техники знают о способах, подходящих для применения при обнаружении настоящего детектируемого фрагмента вторичного антитела.

[0275] В различных вариантах реализации клетку, ткань, орган, образец или субъекта приводят в контакт с блокирующим или гасящим агентом с целью снижения, минимизации или устранения неспецифического связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 с клеткой, тканью, органом, образцом или субъектом до контакта клетки, ткани, органа, образца или субъекта с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166.

[0276] Без ограничений, средства обнаружения детектируемого фрагмента могут включать иммуногистохимию, электрофорез, вестерн-блоттинг, анализ иммунопреципитации и/или микроскопию. Специалисты в данной области техники знают о способах, подходящих для применения при обнаружении настоящего детектируемого фрагмента вторичного антитела.

[0277] Состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой, без ограничений, состояние или заболевание, ассоциированное с уровнем, концентрацией, количеством, профилем экспрессии или локализацией CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта. В некоторых вариантах реализации уровень, концентрация, количество, профиль экспрессии или локализация CD166 в клетке, ткани, органе, образце или организме субъекта могут отличаться от концентрации, количества, уровня, профиля экспрессии или локализации CD166 в эталоне. В некоторых случаях состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой, без ограничений, рак (например, опухоль, например опухоль, экспрессирующую CD166). В определенных случаях состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой, без ограничений, состояние или заболевание, характеризующееся активированными лимфоцитами или активированными моноцитами (лейкоцитами) (например, экспрессирующими CD166).

[0278] В конкретных вариантах реализации состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой рак, выбранный из рака предстательной железы, плоскоклеточного рака кожи, рака молочной железы, рака яичника, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака пищевода, светлоклеточного рака почки, рака тонкой кишки, аденокарциномы толстой кишки, папиллярного рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака прямой кишки, плоскоклеточного рака легкого, рака гортани, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака шейки матки, плоскоклеточного рака пищевода, рака печени, рака кардии желудка, рака желудка, рака брюшной полости,

переходно-клеточного рака мочевого пузыря, меланомы, рака молочной железы, рака эндометрия, холангиокарциномы и устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

[0279] В конкретных вариантах реализации состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой присутствие активированных лимфоцитов и/или активированных моноцитов (лейкоцитов). В конкретных вариантах реализации состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой присутствие повышенного количества активированных лимфоцитов и/или активированных моноцитов (лейкоцитов), например, по сравнению с эталоном.

[0280] В конкретных вариантах реализации состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой воспалительное состояние, характеризующееся активированными лимфоцитами или активированными моноцитами (лейкоцитами). В конкретных вариантах реализации состояние или заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой состояние или заболевание, характеризующееся активированными лимфоцитами или активированными моноцитами (лейкоцитами), выбранными из, без ограничения, рака, ревматоидного артрита, галоневуса, миелодиспластического синдрома, волчанки, диабета 1 типа, пародонтита, серповидно-клеточной анемии, воспалительного заболевания кишечника и болезни Бехчета.

[0281] Образцом согласно настоящему изобретению может являться любой материал, полученный или происходящий из источника, представляющего интерес, например, субъекта. В некоторых вариантах реализации источник, представляющий интерес, представляет собой или содержит биологическую ткань или жидкость. В некоторых вариантах реализации биологическая ткань или жидкость может представлять собой или содержать околоплодные воды, внутриглазную жидкость, перитонеальный выпот, желчь, костный мозг, кровь, грудное молоко, спинномозговую жидкость, ушную серу, хилус, лимфу, эякулят, эндолимфу, экссудат, фекалии, желудочную кислоту, желудочный сок, лимфу, слизь, перикардальную жидкость, перилимфу, перитонеальную жидкость, плевральную жидкость, гной, выделения слизистой носа, слюну, кожное сало, сперму, сыворотку, смегму, мокроту, синовиальную жидкость, пот, слезы, мочу, влагалищные выделения, стекловидное тело, рвоту и/или их комбинации или компоненты. В некоторых вариантах реализации биологическая жидкость может представлять собой или содержать внутриклеточную жидкость, внеклеточную жидкость, внутрисосудистую жидкость (плазму крови), интерстициальную жидкость, лимфатическую жидкость и/или трансклеточную жидкость. В некоторых вариантах реализации биологическая жидкость может представлять собой или содержать растительный экссудат. В некоторых вариантах

реализации биологическую ткань или образец можно получить, например, путем аспирации, биопсии (например, тонкоигольной или тканевой биопсии), мазка (например, орального, назального, кожного или влагалищного мазка), соскоба, операции, смыва или промывания (например, бронхоальвеолярного, протокового, назального, глазного, ротового, маточного, влагалищного или другого смыва или промывания). В некоторых вариантах реализации биологический образец представляет собой или содержит клетки, полученные от субъекта. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой "первичный образец", полученный непосредственно из источника, представляющего интерес, любым подходящим способом. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой препарат, полученный обработкой (например, удалением одного или более компонентов и/или добавлением одного или более агентов) первичного образца. Такой "обработанный образец" может содержать, например, клетки, нуклеиновые кислоты или белки, выделенные, полученные или происходящие из первичного образца.

[0282] В конкретных случаях образец может представлять собой клетку или ткань, например, опухолевую или раковую клетку или опухолевую или раковую ткань. В некоторых случаях образец может содержать клетки опухолевой или раковой линии клеток, опухолевые или раковые клетки, полученные или происходящие от субъекта. В различных вариантах реализации образец может представлять собой или содержать клетки или ткани, присутствующие в среде, фиксированные, фиксированные формалином и/или включенные в парафин. В различных вариантах реализации раковые клетки могут включать клетки линии, выбранной из H292, HCC1806, MDA-MB-231, VXP3, HT29 и BT20. В различных вариантах реализации раковые клетки могут включать клетки немелкоклеточного рака легких, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы или клетки любой опухоли или рака, описанные в настоящем документе. В различных вариантах реализации клетка, ткань или образец могут представлять собой клетку, ткань или образец рака или опухоли, выбранных из рака предстательной железы, плоскоклеточного рака кожи, рака молочной железы, рака яичника, аденокарциномы легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака пищевода, светлоклеточного рака почки, рака тонкой кишки, аденокарциномы толстой кишки, папиллярного рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака прямой кишки, плоскоклеточного рака легкого, рака гортани, рака поджелудочной железы, плоскоклеточного рака шейки матки, плоскоклеточного рака пищевода, рака печени, рака кардии желудка, рака желудка, рака брюшной полости, переходно-клеточного рака мочевого пузыря, меланомы, рака

молочной железы, рака эндометрия, холангиокарциномы и устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

[0283] Схема лечения согласно настоящему изобретению может включать, без ограничения, введение субъекту противоракового терапевтического средства (например, химиотерапевтического агента) и/или антитела или антигенсвязывающего полипептида против CD166 (например, антитела или антигенсвязывающего полипептида против CD166, которые не являются антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166).

[0284] В различных вариантах реализации химиотерапевтический агент включает проапоптозные, цитостатические и/или цитотоксические агенты, например, включая специфические агенты, применяемые и/или рекомендованные для применения при лечении одного или более из заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтические агенты можно применять для лечения рака. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из алкилирующих агентов, один или более из антрациклинов, один или более из деструкторов цитоскелета (например, агентов, мишенями которых являются микротрубочки, например, таксанов, майтансина и их аналогов), один или более из эпотилонов, один или более из ингибиторов гистондеацетилазы HDAC), один или более из ингибиторов топоизомеразы (например, ингибиторов топоизомеразы I и/или топоизомеразы II), один или более из ингибиторов киназ, один или более из аналогов нуклеотидов или предшественников аналогов нуклеотидов, один или более из пептидных антибиотиков, один или более из агентов на основе платины, один или более из ретиноидов, один или более из алкалоидов барвинка и/или один или более из аналогов одного или более из следующих агентов (т.е. обладающих такой же значимой антипролиферативной активностью). В некоторых конкретных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из актиномицина, полностью транс-ретиноевой кислоты, ауристатина, азацитидина, азатиоприна, блеомицина, бортезомиба, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфамида, куркумина, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, эпотилона, этопозида, фторурацила, гемцитабина, гидроксимочевины, идарубицина, иматиниба, иринотекана, майтансина и/или их аналогов (например, DM1) мехлоретамина, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, майтансиноида, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, тенипозида,

тиогуанина, топотекана, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент можно применять в контексте конъюгата "антитело-лекарственное вещество". В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент в составе конъюгата "антитело-лекарственное вещество", выбранного из группы, состоящей из: hLL1-доксорубицина, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-доксорубицина, гемтузумаба-озогамицина, брентуксимаба-ведотина, трастузумаба-эмансина, инотузумаба-озогамицина, глембатумомаба-ведотина, SAR3419, SAR566658, BIP015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, антитела против PSMA-ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, ворсетузумаба-мафодотина и лорвотузумаба-мертансина. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из фарнезилтиосалициловой кислоты (FTS), 4-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-гидроксипиперазина (CMH), эстрадиола (E2), тетраметоксистерилбена (TMS), δ -токатриенола, салиномицина или куркумина. Комбинированная терапия: В настоящем документе термин "комбинированная терапия" относится к ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации два или более агентов можно вводить одновременно; в некоторых вариантах реализации такие агенты можно вводить последовательно; в некоторых вариантах реализации такие агенты вводят в составе перекрывающихся схем приема.

[0285] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 (например, антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, не являющиеся антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166) представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие тяжелую цепь согласно SEQ ID NO: 46 и/или легкую цепь согласно SEQ ID NO: 52. В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий переменный домен тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 48 или SEQ ID NO: 49 и/или переменный домен легкой цепи согласно SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56. В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или

антигенсвязывающий полипептид, содержащий одну или более из (a) HCDR1 против согласно SEQ ID NO: 49; (b) HCDR2 согласно SEQ ID NO: 50; (c) HCDR3 согласно SEQ ID NO: 51; (d) LCDR1 согласно SEQ ID NO: 57; (e) LCDR1 согласно SEQ ID NO: 58; (f) LCDR2 согласно SEQ ID NO: 59; (g) LCDR2 согласно SEQ ID NO: 60; и/или (h) LCDR3 согласно SEQ ID NO: 61.

[0286] В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий тяжелую цепь согласно SEQ ID NO: 46 и/или легкую цепь согласно SEQ ID NO: 52. В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий первую тяжелую цепь согласно SEQ ID NO: 46, вторую тяжелую цепь согласно SEQ ID NO: 46, первую легкую цепь согласно SEQ ID NO: 52 и вторую легкую цепь согласно SEQ ID NO: 52.

[0287] В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 48 или SEQ ID NO: 49 и вариабельный домен легкой цепи согласно SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56. В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий первый вариабельный домен тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 48 или SEQ ID NO: 49, второй вариабельный домен тяжелой цепи согласно SEQ ID NO: 48 или SEQ ID NO: 49, первый вариабельный домен легкой цепи согласно SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56 и второй вариабельный домен легкой цепи согласно SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56.

[0288] В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий (a) HCDR1 согласно SEQ ID NO: 49; (b) HCDR2 согласно SEQ ID NO: 50; (c) HCDR3 согласно SEQ ID NO: 51; (d) LCDR1 согласно SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58; (e) LCDR2 согласно SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60; и (f) LCDR3 согласно SEQ ID NO: 61. В конкретных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий (a) первую HCDR1 согласно SEQ ID NO: 49; (b) первую HCDR2 согласно SEQ ID NO: 50; (c) первую HCDR3 согласно SEQ ID NO: 51; (d) первую LCDR1 согласно SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58; (e) первую LCDR2 согласно SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60; (f) первую LCDR3 согласно SEQ ID NO: 61; (g) вторую HCDR1 согласно SEQ

ID NO: 49; (h) вторую HCDR2 согласно SEQ ID NO: 50; (i) вторую HCDR3 согласно SEQ ID NO: 51; (j) вторую LCDR1 согласно SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58; (k) вторую LCDR2 согласно SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60; (l) вторую LCDR3 согласно SEQ ID NO: 61. В некоторых случаях терапевтическое антитело может быть моноклональным.

[0289] В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, специфично связывающийся с белком контрольной точки иммунного ответа. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В конкретных вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 (и/или активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1), связанные с терапевтическим фрагментом. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В конкретных вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 (и/или активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1), связанные с терапевтическим фрагментом.

[0290] В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид является активируемым. В общих чертах, антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанный в настоящем документе, является активируемым, если антитело или антигенсвязывающий полипептид связан с маскирующим фрагментом (ММ), который снижает способность антитела или антигенсвязывающего полипептида специфически связываться с эпитопом-мишенью, когда активируемое антитело находится в неповрежденном или нерасщепленном состоянии. В некоторых случаях ММ присоединен посредством расщепляемого фрагмента (СМ), который содержит субстрат протеазы, например, протеазы, активной в пораженной ткани, и/или протеазы, совместно локализованной с мишенью в области лечения в организме субъекта. Когда активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид находится в "активированном" или

расщепленном состоянии, например, при расщеплении СМ протеазой, антитело или антигенсвязывающий полипептид может специфически связываться со своим эпитопом-мишенью. Активируемые антитела и антигенсвязывающие полипептиды и способы их получения описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0291] В различных вариантах реализации маскирующий фрагмент является пептидом. В различных вариантах реализации активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий маскирующий фрагмент, содержит "активирующий фрагмент". В настоящем документе активирующий фрагмент представляет собой фрагмент, опосредующий переход из неактивированного состояния в активированное состояние активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида. В настоящем документе антитело или антигенсвязывающий полипептид является "активируемым" в том смысле, что молекула может демонстрировать первый "неактивированный" уровень связывания с эпитопом-мишенью, когда она находится в "неактивированном" состоянии, и второй, более высокий "активированный" уровень связывания, когда молекула находится в "активированном" состоянии. Сравнение связывания эпитопа активируемым антителом или антигенсвязывающим полипептидом в неактивированном состоянии и связывания эпитопа активированной формой активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида можно выполнить в соответствии с любым стандартом связывания, описанным в настоящем документе или иначе известным в данной области техники. Неограничивающие измерения связывания включают, например, измерение в соответствии с иммуноабсорбционным анализом или любой другой способ измерения связывания, описанный в настоящем документе. Хотя в некоторых конкретных вариантах реализации может иметь место случай, когда активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид в неактивированном состоянии не связывается или по существу не связывается с эпитопом-мишенью, следует понимать, что полная или по существу полная отмена связывания в неактивированном состоянии не требуется. Маскирующие фрагменты и их применение описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0292] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид и маскирующий фрагмент объединены посредством линкера. В различных вариантах реализации линкер является активирующим линкером (т.е. линкером,

представляющим собой или содержащим активирующую группу). В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид и маскирующий фрагмент соединены активирующим линкером, который представляет собой или содержит расщепляемый фрагмент (СМ). В некоторых случаях, когда активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит маскирующий фрагмент, присоединенный к антителу или антигенсвязывающему полипептиду с помощью активирующего линкера, который представляет собой или содержит расщепляемый фрагмент ("расщепляемого линкера"), маскирующий фрагмент может ингибировать способность антитела или антигенсвязывающего полипептида связывать эпитоп-мишень, если расщепляемый линкер находится в нерасщепленном состоянии, и это ингибирование ослабляется при расщеплении расщепляемого линкера. Соответственно, в некоторых случаях расщепление расщепляемого фрагмента ослабляет ингибирование за счет маскирующего фрагмента способности антитела или антигенсвязывающего полипептида связывать эпитоп-мишень. Линкеры и их применение описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0293] В различных вариантах реализации маскирующий фрагмент может представлять собой, без ограничений, фрагмент, который связывает связывающий фрагмент активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида. В различных вариантах реализации, без ограничений, маскирующий фрагмент может стерически ингибировать способность антитела или антигенсвязывающего полипептида связывать эпитоп-мишень. В различных вариантах реализации, без ограничений, маскирующий фрагмент может аллостерически ингибировать способность антитела или антигенсвязывающего полипептида связывать эпитоп-мишень.

[0294] В некоторых случаях активирующий линкер представляет собой или содержит субстрат, способный специфически расщепляться ферментом, протеазой или пептидазой. В некоторых случаях активирующий линкер может восстанавливаться восстановителем. В некоторых случаях активирующий линкер является светочувствительным субстратом, фотолиз которого ослабляет ингибирование за счет маскирующего фрагмента способности антитела или антигенсвязывающего полипептида связывать эпитоп-мишень. В настоящем документе расщепление используется на равных основаниях для обозначения активации ферментом, восстановителем или фотолиза. Кроме того, рассматриваются случаи, когда аминокислотные последовательности расщепляемого линкера и маскирующего фрагмента могут перекрываться, например, так, что расщепляемый линкер находится в маскирующем фрагменте. Расщепляемые линкеры и их

применение описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0295] В различных вариантах реализации активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид включает активирующий фрагмент, опосредующий переход между неактивированным состоянием и активированным состоянием активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида, подвергаясь, вызывая или внося вклад в изменение конформации маскирующего фрагмента или другое изменение конформации активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида, которое ослабляет ингибирование за счет маскирующего фрагмента способности антитела или антигенсвязывающего полипептида связываться с эпитопом-мишенью. В различных вариантах реализации доступ связывающего партнера к функциональному белку увеличивается в присутствии фермента/восстановителя/света, способного активировать активирующий линкер, по сравнению с отсутствием активации и/или такого фермента/восстановителя/света. Активирующие фрагменты и их применение описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0296] Активирующий фрагмент, содержащийся в активируемом антителе или антигенсвязывающем полипептиде, в некоторых обстоятельствах можно выбрать на основе локализации *in vivo* или *in vitro* (например, внутри или среди клеток, тканей, органов или субъектов) протеазы для расщепления активирующего фрагмента и/или активации активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида. Например, протеазы, экспрессируемые в определенных тканях (например, раковых тканях), включают, без ограничения, металлопротеазу матрикса (MMP), ADAM 17, BMP-1, цистеиновую протеазу (например, катепсин), HtrA1, легумин, матриптазу (MT-SP1), эластазу нейтрофилов, TMPRSS (например, TMPRSS3 или TMPRSS4), тромбин или активатор плазминогена α -типа (α PA, также называемый урокиназой). Таким образом, в конкретных случаях активирующий фрагмент может представлять собой или содержать субстрат протеазы, выбранной из металлопротеазы матрикса (MMP), ADAM 17, BMP-1, цистеиновой протеазы (например, катепсина), HtrA1, легумина, матриптазы (MT-SP1), эластазы нейтрофилов, TMPRSS (например, TMPRSS3 или TMPRSS4), тромбина или активатора плазминогена α -типа (α PA, также называемого урокиназой). В различных случаях в данной области техники известны консенсусные последовательности-мишени протеаз.

[0297] Активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид можно получить в любой из различных структурных конфигураций. Например, рассматриваются случаи, когда антитело или антигенсвязывающий полипептид, маскирующий фрагмент и расщепляемый линкер могут быть представлены в порядке считывания от N-конца к С-концу, или считывания от С-конца к N-концу.

[0298] Неограничивающие примеры конфигураций активируемого антитела или антигенсвязывающего полипептида включают (от N-конца к С-концу): (a) [маскирующий фрагмент]-[линкер]-[антитело или антигенсвязывающий полипептид]; (b) [антитело или антигенсвязывающий полипептид]-[линкер]-[маскирующий фрагмент]; (c) [маскирующий фрагмент]-[активирующий линкер]-[антитело или антигенсвязывающий полипептид]; и/или (d) [антитело или антигенсвязывающий полипептид]-[активирующий линкер]-[маскирующий фрагмент]; (e) [маскирующий фрагмент]-[антитело или антигенсвязывающий полипептид]; (f) [антитело или антигенсвязывающий полипептид]-[маскирующий фрагмент];

[0299] Хотя в некоторых предложенных конфигурациях маскирующий фрагмент и линкер представлены в виде отдельных компонентов, следует понимать, что аминокислотная последовательность маскирующего фрагмента и аминокислотная последовательность линкера могут по меньшей мере в некоторых случаях перекрываться, например, так, что последовательность расщепляемого линкера полностью или частично находится внутри аминокислотной последовательности маскирующего фрагмента. Кроме того, следует понимать, что конфигурации, предложенные в настоящем документе, также рассматриваются в ориентации от С-конца к N-концу. Конфигурации активируемых антител или антигенсвязывающих полипептидов описаны, например, в международной публикации № WO 2009/025846 и международной публикации № WO 2010/081173, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0300] Терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид (например, без ограничений, активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид) связаны с терапевтическим фрагментом.

[0301] В различных вариантах реализации настоящего изобретения терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид согласно настоящему изобретению связаны с терапевтическим фрагментом. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут быть ковалентно или нековалентно связаны с терапевтическим фрагментом. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут быть непосредственно или косвенно связаны с

терапевтическим фрагментом. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут быть связаны с терапевтическим фрагментом через линкер. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут быть объединены или конъюгированы с терапевтическим фрагментом. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, связаны с терапевтическим фрагментом через полипептидный конец терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, ассоциированы с терапевтическим фрагментом через неконцевой остаток терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, связаны с терапевтическим фрагментом посредством внедрения терапевтического фрагмента в молекулярную структуру терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида. В различных случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, описанные в настоящем документе, могут быть связаны с множеством одинаковых или различных терапевтических фрагментов посредством любого механизма, описанного в настоящем документе или известного в данной области техники, причем указанные одинаковые или различные терапевтические фрагменты могут быть связаны с терапевтическим антителом или антигенсвязывающим полипептидом посредством одинакового или различных механизмов связывания, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники.

[0302] Терапевтические фрагменты согласно настоящему изобретению включают лекарственные вещества, например, лекарственное вещество для лечения состояния или заболевания. Терапевтические фрагменты согласно настоящему изобретению включают, без ограничений, цитотоксический фрагмент, химиотерапевтический агент, токсин или радионуклид.

[0303] В различных вариантах реализации химиотерапевтический агент включает проапоптозные, цитостатические и/или цитотоксические агенты, например, включая специфические агенты, применяемые и/или рекомендованные для применения при лечении одного или более из заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с нежелательной пролиферацией клеток. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтические агенты можно применять для лечения рака. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один

или более из алкилирующих агентов, один или более из антрациклинов, один или более из деструкторов цитоскелета (например, агентов, мишенями которых являются микротрубочки, например, таксанов, майтансина и их аналогов), один или более из эпотилонов, один или более из ингибиторов гистондеацетилазы HDAC), один или более из ингибиторов топоизомеразы (например, ингибиторов топоизомеразы I и/или топоизомеразы II), один или более из ингибиторов киназ, один или более из аналогов нуклеотидов или предшественников аналогов нуклеотидов, один или более из пептидных антибиотиков, один или более из агентов на основе платины, один или более из ретиноидов, один или более из алкалоидов барвинка и/или один или более из аналогов одного или более из следующих агентов (т.е. обладающих такой же значимой антипролиферативной активностью). В некоторых конкретных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из актиномицина, полностью транс-ретиноевой кислоты, ауристатина, азацитидина, азатиоприна, блеомицина, бортезомиба, карбоплатина, капецитабина, цисплатина, хлорамбуцила, циклофосфида, куркумина, цитарабина, даунорубицина, доцетаксела, доксифлуридина, доксорубицина, эпирубицина, эпотилона, этопозида, фторурацила, гемцитабина, гидроксимочевина, идарубицина, иматиниба, иринотекана, майтансина и/или их аналогов (например, DM1) мехлоретамина, меркаптопурина, метотрексата, митоксантрона, майтансиноида, оксалиплатина, паклитаксела, пеметрекседа, тенипозида, тиогуанина, топотекана, валрубицина, винбластина, винкристина, виндезина, винорелбина и их комбинации. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент можно применять в контексте конъюгата "антитело-лекарственное вещество". В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой агент в составе конъюгата "антитело-лекарственное вещество", выбранного из группы, состоящей из: hLL1-доксорубицина, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-доксорубицина, гемтузумаба-озогамицина, брентуксимаба-ведотина, трастузумаба-эмтансина, инотузумаба-озогамицина, глембатумомаба-ведотина, SAR3419, SAR566658, BIP015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, антитела против PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, ворсетузумаба-мафодотина и лорвотузумаба-мертансина. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой или содержать один или более из фарнезилтиосалициловой кислоты (FTS), 4-(4-хлор-2-метилфеноксид)-N-

гидроксIBUTАНАМИДА (СМН), эстрадиола (Е2), тетраметоксистиЛБЕНА (ТМS), δ-токатриенола, салиномицина или куркумина Комбинированная терапия: В настоящем документе термин "комбинированная терапия" относится к ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах реализации два или более агентов можно вводить одновременно; в некоторых вариантах реализации такие агенты можно вводить последовательно; в некоторых вариантах реализации такие агенты вводят в составе перекрывающихся схем приема.

[0304] Настоящее изобретение дополнительно включает способ получения антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. Способ получения антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, может включать получение клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе. Нуклеиновая кислота может, например, присутствовать в геноме клетки и/или присутствовать в векторе для экспрессии антитела или антигенсвязывающего полипептида. Способ согласно настоящему изобретению может дополнительно включать культивирование клетки, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих возможность роста клеток и/или деления клеток и/или продукции антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе. Способ согласно настоящему изобретению может дополнительно включать выделение антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанных в настоящем документе, из клеточной культуры. Способы продукции нуклеиновых кислот, получения клеток, культивирования клеток и выделения антител из культуры известны в данной области техники.

Получение состава антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166

[0305] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе, могут представлять собой или содержаться в фармацевтической композиции. Такую фармацевтическую композицию можно применять, например, для обнаружения CD166, диагностики состояния, ассоциированного с CD166, лечения состояния, ассоциированного с CD166, выявления антител, связывающих CD166 или его фрагмент (например, его внутриклеточный фрагмент или его внеклеточный фрагмент), или других целей.

Композиции, содержащие антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, можно составить способами, известными специалистам в данной области техники (например, в соответствии с методиками и/или составами, описанными в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)).

[0306] В различных случаях композицию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно составить с учетом включения приемлемого носителя или вспомогательного вещества, например, носителя или вспомогательного вещества, подходящего для лабораторного применения, носителя или или вспомогательного вещества, подходящего для применения *in vitro*, или фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества. Примеры носителей включают, без ограничения, всевозможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать соль, например, фармацевтически приемлемую соль, например соль присоединения кислоты или соль присоединения основания.

[0307] Выбор или применение любой конкретной формы может частично зависеть от предполагаемого режима применения. В различных вариантах реализации состав на основе антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно получить в виде или способом, подходящим для применения в качестве лабораторного реагента или реагента для применения *in vitro*. В различных вариантах реализации состав антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 имеет жидкую форму.

[0308] В различных вариантах реализации композицию, содержащую антитело, описанное в настоящем документе, например, стерильный состав, можно получить в соответствии с общепринятыми способами, например, используя дистиллированную воду в качестве носителя. Подходящие носители могут включать, без ограничения, физиологический раствор или изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, например, D-сорбит, D-маннозу, D-маннит и хлорид натрия, необязательно в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, например, спиртом, например, этанолом, и многоатомным спиртом, например, пропиленгликолем или полиэтиленгликолем, и неионогенным поверхностно-активным веществом, например, полисорбатом 80™, HCO-50 и т.п.

[0309] В настоящем документе композиция антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может находиться в любой форме, известной в данной области техники. Такие формы включают, например, жидкие, полужидкие и твердые лекарственные формы, например, жидкие растворы (например, растворы для инъекций и вливаний), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории.

[0310] В различных вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению можно составить в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для стабильного хранения при высокой концентрации. Растворы можно получить путем включения композиции, описанной в настоящем документе, в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним ингредиентом или комбинацией перечисленных выше ингредиентов, необязательно с последующей стерилизацией путем фильтрации. Обычно дисперсии получают путем включения композиции, описанной в настоящем документе, в стерильную среду-носитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае порошкообразных форм, например, стерильных порошков, способы получения включают вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые позволяют получить порошок композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с любым дополнительным желательным ингредиентом (например, описанным в настоящем документе). В конкретных случаях надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, путем использования покрытий, например, лецитина, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования ПАВ. Композиция, описанная в настоящем документе, может содержать соли моностеарата или желатин.

[0311] Композицию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно составить путем подходящего сочетания антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 с одним или более носителями или средами, например, стерильной водой, физиологическим раствором, растительным маслом, эмульгатором, суспендирующим агентом, поверхностно-активным веществом, стабилизатором, вкусоароматической добавкой, разбавителем, средой-носителем, консервантом, связующим, необязательно в концентрации, подходящей для предполагаемого использования. Другими элементами, которые можно включать в состав, являются буфер, например, фосфатный буфер или натрий-ацетатный буфер, стабилизатор, например, бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант.

[0312] Композицию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно упаковать в подходящую ампулу или другую подходящую упаковку, например, для лабораторного использования.

[0313] В некоторых вариантах реализации композицию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно составить для хранения при температуре ниже 0 °C (например, -20 °C или -80 °C). В некоторых вариантах реализации композицию можно составить для хранения в течение срока до 2 лет (например, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 11/2 лет или 2 лет) при 2-8 °C (например, 4 °C). Таким образом, в некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8 °C (например, 4 °C).

[0314] В конкретных случаях композицию антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 можно составить в виде раствора. В некоторых вариантах реализации композицию можно составить, например, в виде забуференного раствора в подходящей концентрации, подходящего для хранения при 2-8 °C (например, 4 °C).

[0315] В различных вариантах реализации композиция антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, описанная в настоящем документе, может дополнительно содержать вторичное антитело. Вторичное антитело против антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 может присутствовать в составе вторичного антитела, отдельном от антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, причем состав вторичного антитела можно получить, например, в соответствии со способом, описанным в настоящем документе для композиции или состава антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166.

[0316] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 при контакте антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 с CD166 и/или эпитопом CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 будет связывать CD166. Настоящее изобретение включает композиции, в которых антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связаны с CD166, например, через эпитоп CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В различных случаях CD166 может представлять собой CD166 млекопитающего, например, CD166 примата, например, CD166 человека.

[0317] В различных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 приводят в контакт со вторичным антителом, связывающим или способным связывать антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166. Настоящее изобретение включает композиции, в которых антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связаны вторичным антителом. Настоящее изобретение дополнительно включает конкретные варианты реализации, в которых антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связано с CD166, например, через эпитоп CD166 антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166, и антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 связаны вторичным антителом.

[0318] Настоящее изобретение включает нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе. В настоящем документе описаны нуклеотидные последовательности, кодирующие антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, любая из которых может присутствовать или быть включена в композицию согласно настоящему изобретению. Молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению может представлять собой молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую, отдельно или среди других кодируемых элементов, антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166. Молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению может представлять собой линейную нуклеиновую кислоту, плазмиду или вектор. В некоторых случаях композиция антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166 представляет собой нуклеиновую кислоту в растворе, например, линейную нуклеиновую кислоту, плазмиду или вектор в растворе. Растворы для хранения реагентов нуклеиновых кислот известны в данной области техники. Различные плазмиды и векторы известны в данной области техники. Например, вектор, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, может представлять собой экспрессирующий вектор, например, вектор для экспрессии антитела или антигенсвязывающего полипептида.

[0319] В соответствии с настоящим изобретением можно применять стандартные методики молекулярной биологии, микробиологии и технологии рекомбинантных ДНК в пределах данной области техники. Такие методики описаны в литературе (см., например, Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985); *Oligonucleotide Synthesis* (M. J.

Gait ed. 1984); Nucleic Acid Hybridization (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. (1985)); Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins, eds. (1984)); Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed. (1986)); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, (1986)); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); F. M. Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994). В данной области техники известны различные способы конструирования экспрессирующего вектора, содержащего нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело или полипептид. Известные способы можно применять для конструирования экспрессирующих векторов, содержащих последовательности, кодирующие антитела или полипептиды, вместе с соответствующими сигналами контроля транскрипции и трансляции. Эти способы включают, например, технологии рекомбинантных ДНК *in vitro*, методики синтеза и генетическую рекомбинацию *in vivo*. В некоторых вариантах реализации экспрессирующий вектор можно перенести в клетку-хозяина обычными способами. Клетки, содержащие экспрессирующий вектор, можно культивировать с помощью общепринятых способов для продукции антител или полипептидов.

[0320] Настоящее изобретение включает клетку, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в настоящем документе. В различных вариантах реализации клетка представляет собой эукариотическую клетку, клетку млекопитающего, грибковую клетку или бактериальную клетку. В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой клетку *E.coli*, дрожжевую клетку, клетку мухи, клетку примата или клетку человека. В различных вариантах реализации клетка представляет собой клетку для экспрессии антитела или антигенсвязывающего полипептида против ICD CD166. В определенных случаях клетка представляет собой клетку линии, выбранной из HEK293T, HEK293E, HEK293F, CHO, CHO DG44, CHO-K1 и NSO. Клетки согласно настоящему изобретению могут присутствовать в любом хранилище культуральных сред, известных в данной области техники. Следовательно, клетки согласно настоящему изобретению могут представлять собой, например, активные клетки в культуре или замороженные клетки.

Состав терапевтических агентов, применяемых или включенных в состав с антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166

[0321] В различных случаях можно предложить антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 для применения в комбинации с терапевтическим агентом. Например, в конкретных случаях предложены антитело или антигенсвязывающий

полипептид против ICD CD166 для диагностического применения в сочетании с введением или необязательным введением (при необходимости) терапевтического агента.

[0322] По отношению к наборам согласно настоящему изобретению, содержащим терапевтический агент, терапевтический агент может быть представлен в форме фармацевтической композиции. Такую композицию фармацевтического терапевтического агента можно применять, например, для профилактики или лечения состояния или заболевания. Композиции терапевтических агентов можно составить способами, известными специалистам в данной области техники (например, в соответствии с описанием в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)).

[0323] Подходящее средство для введения можно выбрать на основании состояния или заболевания, подлежащего лечению, и возраста и состояния субъекта. Разовую дозу композиции терапевтического агента можно выбрать, без ограничений, в диапазоне от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела. Разовую дозу композиции терапевтического агента можно выбрать, без ограничений, в диапазоне от 0,001 до 100000 мг/кг массы тела. Доза и способ введения могут варьироваться в зависимости от веса, возраста, состояния и т.п. пациента; в соответствующих случаях их могут выбрать в соответствии с необходимостью специалисты в данной области техники.

[0324] В различных случаях композицию терапевтического агента можно составить с учетом включения фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают, без ограничения, всевозможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие абсорбцию агенты и т.п., которые являются физиологически совместимыми. Композиции согласно настоящему изобретению могут содержать фармацевтически приемлемую соль, например, соль присоединения кислоты или соль присоединения основания.

[0325] В различных вариантах реализации композицию, содержащую терапевтический агент, описанный в настоящем документе, например, стерильный состав для инъекций, можно получить в соответствии с общепринятыми фармацевтическими способами, например, используя дистиллированную воду для инъекций в качестве среды-носителя. Например, в качестве водного раствора для инъекций можно использовать физиологический раствор или изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие добавки, например, D-сорбит, D-маннозу, D-маннит и хлорид натрия, необязательно в комбинации с подходящим солюбилизующим агентом, например, спиртом, например, этанолом, и многоатомным спиртом, например, пропиленгликолем или

полиэтиленгликолем, и неионогенным поверхностно-активным веществом, например, полисорбатом 80™, HCO-50 и т.п.

[0326] В настоящем документе композиция терапевтического агента может находиться в любой форме, известной в данной области техники. Такие формы включают, например, жидкие, полужидкие и твердые лекарственные формы, например, жидкие растворы (например, растворы для инъекций и вливаний), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории.

[0327] Выбор или применение любой конкретной формы может частично зависеть от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Например, композиции, содержащие композицию, предназначенную для системной или локальной доставки, могут находиться в форме растворов для инъекций или вливаний. Соответственно, композицию терапевтического агента можно составить для введения парентеральным способом (например, посредством внутривенной, подкожной, внутрибрюшинной или внутримышечной инъекции). В настоящем документе парентеральное введение относится к способам введения, не являющимся энтеральным и местным введением, обычно выполняемым путем инъекции и включающим, без ограничений, внутривенные, интраназальные, внутриглазные, легочные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрилегочные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, подкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные, эпидуральные, интрацеребральные, внутричерепные, интракаротидные и внутригрудинные инъекции и вливания.

[0328] Парентеральный путь введения может представлять собой, например, введение путем инъекции, трансназальное введение, транспульмональное введение или чрескожное введение. Введение может быть системным или местным и осуществляться путем внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, подкожной инъекции.

[0329] В различных вариантах реализации композицию терапевтического агента согласно настоящему изобретению можно составить в виде раствора, микроэмульсии, дисперсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для стабильного хранения при высокой концентрации. Стерильные растворы для инъекций можно получить путем включения композиции, описанной в настоящем документе, в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним из ингредиентов, перечисленных выше, или их комбинацией, при необходимости, с последующей

стерилизацией путем фильтрации. Обычно дисперсии получают путем включения композиции, описанной в настоящем документе, в стерильную среду-носитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы получения включают вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые позволяют получить порошок композиции, описанной в настоящем документе, в комбинации с любым дополнительным желательным ингредиентом (см. ниже) из его раствора после предварительной стерилизации фильтрацией. Надлежащую текучесть раствора можно поддерживать, например, путем использования покрытий, например, лецитина, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования ПАВ. Длительное всасывание композиций, вводимых путем инъекции, можно осуществить путем включения в композицию реагента, замедляющего всасывание, например, солей моностеарата и желатина.

[0330] Композицию терапевтического агента можно вводить парентерально в форме состава для инъекций, содержащего стерильный раствор или суспензию в воде или другой фармацевтически приемлемой жидкости. Например, композицию терапевтического агента можно составить путем подходящего сочетания терапевтического вещества с фармацевтически приемлемыми носителями или средами, например, стерильной водой и физиологическим раствором, растительным маслом, эмульгатором, суспендирующим агентом, поверхностно-активным веществом, стабилизатором, вкусоароматической добавкой, разбавителем, средой-носителем, консервантом, связующим, с последующим смешиванием в виде стандартной дозы, необходимой для общепринятой фармацевтической практики. Количество терапевтического агента, включенного в фармацевтические препараты, позволяет получить подходящую дозу в указанном диапазоне. Неограничивающие примеры маслянистой жидкости включают кунжутное масло и соевое масло, и их можно объединять с бензилбензоатом или бензиловым спиртом в качестве солюбилизующего агента. Другими элементами, которые можно включать в состав, являются буфер, например, фосфатный буфер или натрий-ацетатный буфер, болеутоляющий агент, например, гидрохлорид прокаина, стабилизатор, например, бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант. Состав для инъекции можно упаковать в подходящую ампулу.

[0331] В некоторых вариантах реализации композицию терапевтического агента можно составить для хранения при температуре ниже 0 °C (например, -20 °C или -80 °C). В некоторых вариантах реализации композицию можно составить для хранения в течение срока до 2 лет (например, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев,

пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 11/2 лет или 2 лет) при 2-8 °C (например, 4 °C). Таким образом, в некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, стабильны при хранении в течение по меньшей мере 1 года при 2-8 °C (например, 4 °C).

[0332] В конкретных случаях композицию терапевтического агента можно составить в виде раствора. В некоторых вариантах реализации композиции можно составить, например, в виде забуференного раствора в подходящей концентрации, подходящего для хранения при 2-8 °C (например, 4 °C).

[0333] Композиции, содержащие терапевтический агент, описанные в настоящем документе, можно составить в виде иммунолипосомных композиций. Такие составы можно получить способами, известными в данной области техники. Липосомы с увеличенным временем циркуляции описаны, например, в патенте США № 5013556.

[0334] В некоторых вариантах реализации композиции можно составить с носителем, защищающим соединение от быстрого высвобождения, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, например, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевую кислоту, коллаген, полиортоэфиры и полимолочную кислоту. Многие способы получения таких составов известны в данной области техники. См., например, J. R. Robinson (1978), "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

[0335] В некоторых вариантах реализации композиции можно составить в виде композиции, подходящей для внутрилегочного введения (например, для введения через ингалятор или небулайзер) млекопитающему, например, человеку. Способы приготовления таких композиций хорошо известны в данной области техники. Составы для порошковых ингаляторов и подходящие системы для введения составов также известны в данной области техники. Легочное введение может быть пероральным и/или назальным. Примеры фармацевтических устройств для доставки в легкие включают дозирующие ингаляторы, порошковые ингаляторы (DPI) и небулайзеры. Например, описанную в настоящем документе композицию можно вводить в легкие субъекта с помощью порошкового ингалятора. Эти ингаляторы представляют собой устройства без пропеллента, которые доставляют диспергируемые и стабильные сухие порошковые составы в легкие. Порошковые ингаляторы хорошо известны в области медицины и включают, без ограничений: TURBOHALER® (AstraZeneca; Лондон, Англия), ингалятор AIR® (ALKERMES®; Кембридж, штат Массачусетс, США); ROTAHALER® (GlaxoSmithKline; Лондон, Англия); и ECLIPSE™ (Sanofi-Aventis; Париж, Франция). См.

также, например, публикации PCT № WO 04/026380, WO 04/024156 и WO 01/78693. Устройства DPI применяют для легочного введения полипептидов, например, инсулина и гормона роста. В некоторых вариантах реализации композицию, описанную в настоящем документе, можно вводить внутрилегочно посредством дозирующего ингалятора. Эти ингаляторы используют пропеллент для доставки дискретной дозы соединения в легкие. Дополнительные устройства и способы внутрилегочного введения изложены, например, в публикациях патентных заявок США № 20050271660 и 20090110679, описание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0336] В некоторых вариантах реализации можно составить композиции терапевтического агента для доставки в глаз, например, в форме фармацевтически приемлемого раствора, суспензии или мази. Препарат для применения при лечении глаз может находиться в форме стерильного водного раствора, содержащего, например, дополнительные ингредиенты, например, консерванты, буферы, агенты, регулирующие тоничность, антиоксиданты и стабилизаторы, неионогенные увлажнители или осветляющие агенты и агенты, повышающие вязкость, но не ограничиваясь ими. Препарат, описанные в данном документе, можно местно вводить в глаз субъекта, нуждающегося в лечении (например, субъекта, страдающего ВДМ), обычными способами, например, в форме капель или путем увлажнения глаза в терапевтическом растворе, содержащем одну или более композиций.

[0337] В некоторых вариантах реализации для введения композиции, описанной в настоящем документе, могут подходить разнообразные устройства для введения лекарств в витреальную полость глаза. Например, в публикации США № 2002/0026176 описана вставка, содержащая фармацевтический агент, которую можно ввести через склеру таким образом, что она выступает в полость стекловидного тела и доставляет фармацевтический агент в полость стекловидного тела. В другом примере в патенте США № 5443505 описано имплантируемое устройство для введения в супрахориоидальное пространство или бессосудистую область для замедленного высвобождения лекарственного средства во внутреннюю часть глаза. В патентах США № 5773019 и 6001386 описаны имплантируемые устройства для доставки лекарственного средства, прикрепляемые к поверхности склеры глаза. Дополнительные способы и устройства (например, трансклеральный пластырь и доставка через контактные линзы) для доставки терапевтического средства в глаз описаны, например, в статьях Ambati and Adamis (2002) *Prog Retin Eye Res* 21(2):145-151; Ranta and Urtti (2006) *Adv Drug Delivery Rev* 58(11):1164-1181; Barocas and Balachandran (2008) *Expert Opin Drug Delivery* 5(1):1-10(10); Gulsen and Chauhan (2004) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2342-2347; Kim et al. (2007) *Ophthalmic Res* 39:

244-254; и публикации PCT № WO 04/073551, описания которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылок.

[0338] В различных вариантах реализации подкожное введение можно выполнять с помощью устройства, например, шприца, предварительно заполненного шприца, автоинъектора (например, одноразового или многоразового), инъектора-ручки, инъекционного пластыря, носимого инъектора, амбулаторного шприцевого насоса для вливаний с наборами для подкожного вливания или другого устройства для комбинирования с лекарственным средством на основе антитела для подкожной инъекции.

[0339] В некоторых вариантах реализации композицию терапевтического агента, описанную в настоящем документе, можно доставлять субъекту в терапевтических целях путем местного введения. В настоящем документе термин "местное введение" или "местная доставка" может относиться к доставке, не зависящей от транспортировки композиции терапевтического агента или терапевтического агента к предполагаемой ткани или области-мишени через сосудистую систему. Например, композицию терапевтического агента можно доставлять путем инъекции или имплантации композиции или агента или инъекции или имплантации устройства, содержащего композицию или агент. В некоторых вариантах реализации после местного введения вблизи ткани или области-мишени композиция или агент или один или более их компонентов могут диффундировать в ткань или область-мишень, не являющиеся местом введения.

[0340] В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, присутствуют в стандартной лекарственной форме, причем такая стандартная лекарственная форма может подходить для самостоятельного введения. Такая стандартная лекарственная форма может быть представлена в контейнере, обычно, например, флаконе, картридже, предварительно заполненном шприце или одноразовом шприце-ручке. Кроме того, можно использовать дозатор, например, дозирующее устройство, описанное в патенте США № 6302855, например, с системой впрыска, описанной в настоящем документе.

[0341] Подходящая доза композиции терапевтического агента, описанной в настоящем документе, которая может лечить или предотвращать нарушение у субъекта, может зависеть от множества факторов, включая, например, возраст, пол и вес субъекта, подвергаемого лечению, состояние или заболевание, подлежащее лечению, и конкретный применяемый терапевтический агент. Другие факторы, влияющие на дозу, вводимую субъекту, включают, например, тип или тяжесть состояния или заболевания. Другие факторы могут включать, например, другие медицинские нарушения, одновременно или

ранее имеющиеся у субъекта, общее состояние здоровья субъекта, генетическую предрасположенность субъекта, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и любые другие дополнительные терапевтические средства, которые вводят субъекту. Кроме того, следует понимать, что конкретную дозировку и схему лечения любого конкретного субъекта также можно корректировать на основе суждения медицинского работника.

[0342] Композицию терапевтического агента, описанную в настоящем документе, можно вводить в виде фиксированной дозы или в дозе, выраженной в миллиграммах на килограмм (мг/кг). Хотя это никоим образом не предназначено для ограничения изобретения, типичные дозировки терапевтического агента на основе антитела включают, например, 1-1000 мг/кг, 1-100 мг/кг, 0,5-50 мг/кг, 0,1-100 мг/кг, 0,5- 25 мг/кг, 1-20 мг/кг и 1-10 мг/кг. Типичные дозировки композиции, описанной в настоящем документе, включают, без ограничений, 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4 мг/кг, 8 мг/кг или 20 мг/кг.

[0343] Раствор терапевтического агента может содержать терапевтически эффективное количество композиции, описанной в настоящем документе. Такие эффективные количества может определить специалист в данной области техники, частично на основании эффекта введенной композиции или комбинаторного эффекта композиции и одного или более дополнительных активных агентов, при применении более чем одного агента. Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, при котором терапевтически полезные эффекты композиции перевешивают любые токсические или вредоносные эффекты.

Наборы

[0344] Настоящее изобретение включает набор, содержащий один или более из следующих компонентов: (a) антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166; (b) один или более реагентов для использования в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166; (c) терапевтический агент; (d) один или более реагентов для применения при введении терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида; (e) инструкции по способу, способному обнаруживать связывание CD166 - антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166; и/или (f) инструкции по введению терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида субъекту.

[0345] В различных вариантах реализации набор согласно настоящему изобретению может включать любое антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, описанные в данном документе. В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, связанный с детектируемым фрагментом. В конкретных вариантах реализации антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166, связанный с терапевтическим фрагментом.

[0346] В различных вариантах реализации набор согласно настоящему изобретению может включать один или более реагентов для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, описанных в настоящем документе или известном в данной области техники.

В некоторых случаях реагент для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, представляет собой вторичное антитело. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид человека против ICD CD166, а вторичное антитело представляет собой вторичное антитело против антител человека. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид мыши против ICD CD166, а вторичное антитело является вторичным антителом против антител мыши. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид кролика против ICD CD166, а вторичное антитело представляет собой вторичное антитело против антител кролика. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид хомяка против ICD CD166, а вторичное антитело представляет собой вторичное антитело против антител хомяка. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид козы против ICD CD166, а вторичное антитело является вторичным антителом против антител козы. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид овцы против ICD CD166, а вторичное антитело

представляет собой вторичное антитело против антител овцы. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид лошади против ICD CD166, а вторичное антитело представляет собой вторичное антитело против антител лошади. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид морской свинки против ICD CD166, а вторичное антитело является вторичным антителом против антител морской свинки. В некоторых неограничивающих примерах антитело или антигенсвязывающий полипептид против ICD CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид курицы против ICD CD166, а вторичное антитело представляет собой вторичное антитело против антител курицы.

[0347] В некоторых случаях реагент для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, представляет собой реагент для окрашивания ядер. В некоторых случаях реагент для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, представляет собой блокирующий буфер. В некоторых случаях реагент для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, представляет собой буфер для промывки. В некоторых случаях реагент для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166, представляет собой среду для препаратов. В различных случаях, когда детектируемый фрагмент представляет собой фермент, набор согласно настоящему изобретению может содержать субстрат фермента в качестве реагента для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166. В различных случаях, когда детектируемый фрагмент представляет собой субстрат фермента, набор согласно настоящему изобретению может содержать один или более реагентов для применения в способе, способном обнаруживать связывание CD166 антителом или антигенсвязывающим полипептидом против ICD CD166.

[0348] В различных вариантах реализации набор согласно настоящему изобретению может содержать терапевтический агент, например, терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В некоторых случаях терапевтическое антитело или

антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид (например, активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид), связанные с терапевтическим фрагментом.

[0349] В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В конкретных вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 (и/или активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166), связанные с терапевтическим фрагментом.

[0350] В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляет собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид, специфично связывающийся с белком контрольной точки иммунного ответа. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В конкретных вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1 (и/или активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1), связанные с терапевтическим фрагментом. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1. В некоторых случаях терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 представляют собой активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид. В конкретных вариантах реализации терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 представляет собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1 (и/или активируемое антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1), связанные с терапевтическим фрагментом.

ПРИМЕРЫ

В настоящем изобретении продемонстрированы, в числе прочего, идентификация, последовательности и применение некоторых антител или антигенсвязывающих полипептидов против ICD CD166, описанных в настоящем документе.

Пример 1: Получение и исследование характеристик антител против CD166 человека

[0351] Представленные в настоящем документе исследования разработали для получения некоторых моноклональных антител мыши против CD166 человека (hCD166) согласно настоящему изобретению. Антитела против hCD166, предложенные в настоящем документе, получили у мышей против CD166 человека. Специалисты в данной области техники должны принимать во внимание сложности с вызыванием ответа на основе антител против hCD166 у мышей.

[0352] Моноклональные антитела мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению получали с использованием технологии гибридомы мыши. Два пептида, полученные из С-концевого внутриклеточного домена CD166 человека, конъюгировали с гемоцианином лимфы улитки (KLH) с использованием малеимидных реагентов. Два пептида соответствовали аминокислотным остаткам с 550 по 569 (YMKKSKTASKHVNKDLGNME; "пептид А"; SEQ ID NO: 64) и аминокислотным остаткам с 565 по 583 (LGNMEENKKLEENNHKTEA; "пептид В"; SEQ ID NO: 66) CD166 человека. Каждый пептид также содержал дополнительный N-концевой остаток цистеина для конъюгирования с малеимидом. В первом цикле пять мышей иммунизировали обоими пептидами. Три дополнительных мыши позже иммунизировали во втором цикле уменьшенными количествами пептидных антигенов.

[0353] Из пяти мышей, иммунизированных в первом цикле, одну мышь (мышь № 1) анализировали с помощью скрининга крови из хвостовой вены с целью определения титра антител к обоим пептидам-мишеням. Титр определяли твердофазным ИФА (100 нг/лунку пептида А или В с 0,9 мг/мл БСА). Результаты первого анализа крови из хвостовой вены мыши № 1 показаны ниже в таблице 1.

[0354] Таблица 1: Твердофазный ИФА, первый анализ крови из хвостовой вены мыши № 1

Образец (разбавление):	Пептид А A ₆₂₀	Пептид В A ₆₂₀
Сыворотка мыши № 1 (1:1000)	1,367	2,961
Сыворотка мыши № 1 (1:3000)	0,541	2,687

Сыворотка мыши № 1 (1:10000)	0,151	1,410
Сыворотка мыши № 1 (1:30000)	0,103	0,597
Сыворотка мыши № 1 (1:100000)	0,062	0,169
Отрицательный контроль*	0,062	0,056

* Отрицательный контроль = наивная сыворотка (1:1000) в 1% молоке/PBS

[0355] Из трех мышей, иммунизированных во втором цикле, двух мышей (мышей № 2 и № 3) анализировали с помощью скрининга крови из хвостовой вены с целью определения титра антител к каждому пептиду-мишени (SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 66). Титр определяли твердофазным ИФА (200 нг/лунку пептида А или В с 0,9 мг/мл БСА). Результаты первого анализа крови из хвостовой вены двух мышей показаны ниже в таблице 2.

Таблица 2: Твердофазный ИФА, первый анализ крови из хвостовой вены мышей №2 и №3

Образец (разбавление):	Пептид А A ₆₂₀	Пептид В A ₆₂₀
Сыворотка мыши № 2 (1:1000)	2,956	2,585
Сыворотка мыши № 2 (1:3000)	3,051	2,690
Сыворотка мыши № 2 (1:10000)	2,112	2,838
Сыворотка мыши № 2 (1:30000)	0,608	2,957
Сыворотка мыши № 3 (1:100000)	0,324	2,688
Отрицательный контроль*	0,137	0,058
Положительный контроль**	3,191	3,121
Сыворотка мыши № 3 (1:1000)	2,959	2,880
Сыворотка мыши № 3 (1:3000)	2,527	2,901
Сыворотка мыши № 3 (1:10000)	1,004	2,319
Сыворотка мыши № 3 (1:30000)	0,332	0,867
Сыворотка мыши № 3 (1:100000)	0,138	0,351
Отрицательный контроль*	0,079	0,062
Положительный контроль**	3,273	3,020

* Отрицательный контроль = наивная сыворотка (1:1000) в 1% молоке/PBS

** Положительный контроль = сыворотка первого отбора крови из хвостовой вены мыши № 1 (1:1000) в 1% молоке/PBS

[0356] Мышь #1 стимулировали уменьшенной дозой пептида А и В для повышения титра антител. Второй анализ крови из хвостовой вены выполняли у мыши № 1 с целью определения титра антител против обоих пептидов-мишеней. Титр определяли твердофазным ИФА (100 нг/лунку пептида А или В с 0,9 мг/мл БСА). Результаты второго анализа крови из хвостовой вены мыши № 1 показаны ниже в таблице 3.

Таблица 3: Твердофазный ИФА, второй анализ крови из хвостовой вены мыши № 1

Образец (разбавление):	Пептид А A ₆₂₀	Пептид В A ₆₂₀
Сыворотка мыши № 1 (1:1000)	3,142	2,970
Сыворотка мыши № 1 (1:3000)	1,905	2,998
Сыворотка мыши № 1 (1:10000)	0,584	2,194
Сыворотка мыши № 1 (1:30000)	0,223	0,962
Сыворотка мыши № 1 (1:100000)	0,098	0,311
Отрицательный контроль*	0,063	0,056
Положительный контроль**	3,087	2,952

* Отрицательный контроль = наивная сыворотка (1:1000) в 3% молоке/PBS

** Положительный контроль = сыворотка первого отбора крови из хвостовой вены мыши № 1 (1:1000) в 3% молоке/PBS

[0357] В-клетки каждой из мышей № 2 и мышей № 3 сливали комбинированным образом для создания гибридом в соответствии со способами, известными в данной области техники. Гибридомы клонировали, супернатанты ~1100 клонов подвергли скринингу против каждого из пептидов человека, полученных из CD166, с использованием формата "прямой ИФА" и вторичного антитела козы, специфичного по отношению к гамма-цепи IgG и связанного с пероксидазой хрена (ПХ) (Millipore, Cat. № AP503P. После начального скрининга 136 клонов отобрали для дальнейшего подтверждающего скрининга, после чего сорок (40) клонов отобрали для размножения. Размноженные клоны анализировали на предмет уровня IgG мыши с использованием сенсоров против антител мыши в системе Octet RED96 (Pall ForteBio) и твердофазного ИФА (200 нг/лунку пептидов А или В с 0,9 мг/мл БСА). Кандидаты включали Ab1 (также называемое в настоящем документе "Примером 1 антитела против ICD CD166"), Ab2 (также называемое в настоящем документе "Примером 2 антитела против ICD CD166"), Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7 и Ab8. Отобрали пять кандидатов (Ab1, Ab2, Ab3, Ab4 и Ab5), показанных ниже в таблице 4.

Таблица 4: Твердофазный ИФА и экспрессия IgG в супернатантах размноженных клонов гибридом

Образец	Пептид А A ₆₂₀	Пептид В A ₆₂₀	IgG (мкг/мл)
Ab1	0,162	3,234	24,4
Ab2	0,067	3,025	39,2
Ab3	3,205	0,059	13,6
Ab4	0,057	3,068	38,2
Ab5	0,071	2,971	53,7
Отрицательный контроль*	0,063	0,056	Н/О
Положительный контроль**	3,087	2,952	Н/О
Контроль IgG (25 мкг/мл)	Н/О	Н/О	25,5

* Отрицательный контроль = ростовая среда (1:1000) в 1% молоке/PBS

** Положительный контроль = сыворотка из сердца мыши № 1 (1:1000) в 1% молоке/PBS

[0358] Два антитела-кандидата секвенировали. Типичные последовательности представляли собой:

[0359] Легкая цепь Ab2; аминокислотная последовательность (N-C): SEQ ID NO: 32

[0360] Легкая цепь Ab2; нуклеотидная последовательность (5'-3'): SEQ ID NO: 37

[0361] Легкая цепь Ab2; нуклеотидная последовательность (5'-3'): SEQ ID NO: 72

[0362] Тяжелая цепь Ab2; аминокислотная последовательность (N-C): SEQ ID NO: 22

[0363] Тяжелая цепь Ab2; нуклеотидная последовательность (5' -3'): SEQ ID NO: 27

[0364] Тяжелая цепь Ab2; нуклеотидная последовательность (5' -3'): SEQ ID NO: 71

[0365] Легкая цепь Ab1; аминокислотная последовательность (N-C): SEQ ID NO: 12

[0366] Легкая цепь Ab1; нуклеотидная последовательность (5'-3'): SEQ ID NO: 17

[0367] Легкая цепь Ab1; нуклеотидная последовательность (5'-3'): SEQ ID NO: 70

[0368] Тяжелая цепь Ab1; аминокислотная последовательность (N-C): SEQ ID NO: 2

[0369] Тяжелая цепь Ab1; нуклеотидная последовательность (5' -3'): SEQ ID NO: 7

[0370] Тяжелая цепь Ab1; нуклеотидная последовательность (5' -3'): SEQ ID NO: 69

Пример 2: Скрининг супернатантов гибридом против hCD166 на линиях опухолевых клеток

[0371] В данном примере показано, что супернатанты гибридом с моноклональными антителами мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению могут обнаруживать CD166 человека в линиях опухолевых клеток человека с использованием иммуногистохимического (ИНС) окрашивания.

[0372] Как показано на типичных ИНС-изображениях на фигурах 1-4, линии опухолевых клеток человека, фиксированные формалином и включенные в парафин (FFPE) (линия клеток HCC1806, происходящая от тройного негативного рака молочной железы, и линия клеток BT-20, происходящая от протоковой карциномы молочной железы) получали и блокировали с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с указанными супернатантами гибридом (Ab3, Ab6, Ab2, Ab1, Ab5, Ab7, Ab4 или Ab8 согласно настоящему изобретению) при концентрации 10 мкг/мл IgG в течение 60 минут при комнатной температуре. В качестве контроля образцы FFPE также инкубировали с моноклональным антителом кролика против hCD166 ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 в концентрации 5 мкг/мл. Обнаружение связанного первичного антитела выполняли путем последующего инкубирования с биотинилированным конъюгированным антителом против IgG мыши (для супернатантов гибридом) или биотинилированным конъюгированным антителом против IgG кролика (для антитела ABCAM®) с последующим добавлением авидина-пероксидазы хрена (ПХ) (набор Vectastain Elite ABC HRP, Vector Laboratories) и образованием комплекса авидин-биотин-ПХ с последующим добавлением 3,3'-диаминобензидинового субстрата (DAB Plus, Dako). Ткани контрастировали гематоксилином (Fisher Scientific).

[0373] Все супернатанты гибридом, показанные на фигурах 1-3, демонстрировали окрашивание линий клеток HCC1806, которые заведомо экспрессируют CD166 человека, при интенсивности сигнала, по меньшей мере сопоставимой с интенсивностью сигнала моноклонального антитела ABCAM® EPR2759(2)/ab109215. Супернатанты гибридом не окрашивали BT-20 в значимой степени, что было сопоставимо с отсутствием сигнала, наблюдаемого при использовании антитела ABCAM® EPR2759(2)/ab109215.

Пример 3: Связывание антител против hCD166 с нормальными тканями человека

[0374] В данном примере показано, что моноклональные антитела мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению могут обнаруживать CD166 человека в различных нормальных тканях человека с использованием иммуногистохимического (ИНС) окрашивания.

[0375] Как показано на типичных ИНС-изображениях на фигурах 5-10, образцы нормальной ткани человека, фиксированные формалином и включенные в парафин

(FFPE), получали и блокировали с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с 5 мкг/мл моноклональных антител мыши против hCD166, выделенных из супернатантов гибридом (клонов Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, или доступного для приобретения моноклонального антитела кролика против hCD166 (ABCAM® EPR2759(2)/ab109215). Обнаружение моноклональных антител мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению выполняли путем последующего инкубирования с 5 мкг/мл биотинилированного конъюгированного антитела против IgG мыши (биотин-SP-конъюгированного антитела ослы AffinityPure против H + L-цепи IgG мыши, Jackson ImmunoResearch) с последующим добавлением авидина-пероксидазы хрена (ПХ) (набор Vectastain Elite ABC HRP, Vector Laboratories) и образованием комплекса авидин-биотин-ПХ с последующим добавлением 3,3'-диаминобензидинового субстрата (DAB Plus, Dako). Ткани контрастировали гематоксилином (Fisher Scientific).

[0376] Очищенные моноклональные антитела мыши против hCD166 (клоны Ab2 или Ab1) согласно настоящему изобретению, показанные на фигурах 5-10, демонстрировали окрашивание тканей человека в соответствии с распределением, аналогичным распределению моноклонального антитела кролика ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 против CD166.

Пример 4: Связывание антител против hCD166 с нормальными тканями человека

[0377] В данном примере показано, что моноклональное антитело мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению может обнаруживать CD166 человека в нормальной ткани человека с использованием иммуногистохимического (ИНС) окрашивания в более низкой концентрации по сравнению с доступным для приобретения антителом против hCD166.

[0378] Как показано на типичных ИНС-изображениях на фигуре 11, ткань предстательной железы (hCD166-положительную) или ткань плаценты человека (hCD166-отрицательную), фиксированные формалином и включенные в парафин, получали и блокировали с использованием стандартных протоколов, а затем инкубировали с 1 мкг/мл очищенного рекомбинантного моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166 согласно настоящему изобретению или 5 мкг/мл доступного для приобретения моноклонального антитела кролика против hCD166 (ABCAM® EPR2759(2)/ab109215). Обнаружение рекомбинантного моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166 или антитела ABCAM® выполняли путем последующего инкубирования с биотинилированным конъюгированным антителом против IgG мыши или кролика с последующим добавлением авидина-пероксидазы хрена (ПХ) с образованием комплекса

авидин-биотин-ПХ и последующим добавлением 3,3'-диаминобензидинового субстрата с использованием набора EXPOSE Mouse и Rabbit Specific HRP/DAB IHC (№ по каталогу ABCAM® ab80436) или набора Intellipath FLX Universal HRP Detection Kit (Biocare Medical SKU IPK5011G80; "Biocare"). Ткани контрастировали гематоксилином (Fisher Scientific).

[0379] На фигуре 11 показано, что CD166 человека легко обнаруживали при более низкой (1 мкг/мл) концентрации рекомбинантного моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166 согласно настоящему изобретению по сравнению с более высокой (5 мкг/мл) концентрацией антитела кролика ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 против hCD166.

Пример 5: Обнаружение CD166 человека в клеточных лизатах антителами против hCD166

[0380] В данном примере показано, что моноклональные антитела мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению могут обнаруживать CD166 человека в лизатах, полученных из клеток опухолевых линий человека.

[0381] Как показано на типичных изображениях вестерн-блоттинга на фигуре 12, клеточные лизаты, выделенные из указанных линий опухолевых клеток человека, анализировали с использованием вестерн-блоттинга и моноклонального антитела мыши Ab1 против hCD166, выделенного из супернатантов гибридом согласно настоящему изобретению, моноклонального антитела кролика ABCAM® EPR2759(2)/ab109215 против hCD166, моноклонального антитела мыши BD Biosciences 3A6 против hCD166 (№ по каталогу 559263) или контрольного антитела против актина.

[0382] На фигуре 12 показано, что CD166 человека легко обнаруживали в лизатах клеток человека с помощью моноклонального антитела Ab1 против hCD166 согласно настоящему изобретению.

Пример 6: Экспрессия CD166 в множественных образцах метастатического рака

[0383] В данном примере показано, что CD166 экспрессируется в большом количестве различных метастатических опухолей, полученных от пациентов, посредством иммуногистохимического (ИHC) окрашивания с использованием антитела против CD166.

[0384] На фигуре 13 показано, что CD166 человека в умеренной или высокой степени экспрессируется в большом количестве различных образцов метастатических опухолей, полученных от пациентов, с использованием ИHC-окрашивания приобретенным антителом против CD166 (ABCAM® EPR2759(2)/ab109215) на множественных микрочипах опухолевой ткани (ТМА), полученной от пациентов. На фигуре 13 показана сводная информация об уровне ИHC-окрашивания CD166 в ТМА, демонстрирующая большое

количество ядер, полученных из множественных метастатических образцов, полученных от пациентов, характеризующихся сильным сигналом CD166.

[0385] На фигуре 13 показано, что уровень CD166 в большом количестве различных метастатических опухолей, полученных от пациентов, можно анализировать с использованием моноклональных антител мыши против hCD166 согласно настоящему изобретению.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Следует понимать, что "X" в приведенной ниже аминокислотной последовательности представляет собой положение аминокислоты, которое может содержать любую аминокислоту. Следует понимать, что "X" в приведенной ниже аминокислотной последовательности в некоторых вариантах реализации представляет собой положение аминокислоты, которое может содержать остаток аспарагиновой кислоты (D) или аспарагина (E). Следует понимать, что "X" в приведенной ниже нуклеотидной последовательности представляет собой положение в составе нуклеиновой кислоты, которое может содержать любой одиночный нуклеотид.

SEQ ID NO: 1

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG1)

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEWIGKIDPE
NGETKYAPKFQGKATITADTSSSTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAREGFMDYWGQG
ASVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSS
GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKIVPRDCG
CKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVVVDISKDDPEVQFSWFVDDV
EVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISK
TKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYK
NTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG
K

SEQ ID NO: 2

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYMHWVKQRTEQGLEWIGKIDPE
NGETKYAPKFQGKATITADTSSSTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAREEGFMDYWGQG
ASVTVSS

SEQ ID NO: 3

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи

DYYMH

SEQ ID NO: 4

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи

KIDPENGETKYAPKFQG

SEQ ID NO: 5

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи

EGFMDY

SEQ ID NO: 6

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК тяжелой цепи

GAAGTCCAGCTCCAACAAAGTGGGGCAGAGCTCGTGAAACCTGGTGCGTCCG
TAAAGTTGTCCTGTACGGCATCTGGGTTTAACATCAAAGATTACTATATGCAT
TGGGTGAAACAACGCACGGAGCAGGGGTTGGAATGGATTGGTAAAATTGAC
CCCGAAAATGGTGAAACAAAATACGCCCGAAGTTTCAAGGAAAAGCTACT
ATAACTGCTGACACTAGTAGCTCTACCGCCTATTTGCAGCTGTCAAGCCTCAC
CTCAGAAGATACAGCGGTGTATTATTGCGCGAGGGAAGGATTCATGGACTAC
TGGGGCCAGGGAGCCTCAGTCACAGTCAGCTCTGCGAAACTACGCCTCCCA
GTGTATATCCTTTGGCCCCCGGCTCAGCTGCCCAGACTAATAGTATGGTGACT
CTTGGCTGTTTGGTAAAAGGTTATTTTCCTGAACCTGTGACTGTCACATGGAA
TTCTGGGTCCCTGTCCTCCGGAGTCCACACGTTTCCTGCTGTATTGCAGAGTG

ACCTCTACACGCTTTCTAGCTCCGTTACAGTGCCTTCTAGTACATGGCCCTCA
CAGACAGTAACGTGCAACGTCGCACATCCGGCAAGCTCAACGAAGGTAGAC
AAAAAGATAGTTCCCAGGGATTGTGGTTGCAAGCCATGCATCTGTACAGTGC
CCGAAGTATCTAGTGTGTTTATCTTTCCCCCAAACCAAAGGACGTACTTACT
ATTACCCTTACCCCCAAGGTCACCTTGTGTCTAGTAGATATATCTAAAGATGA
CCCGGAAGTACAATTCTCCTGGTTCGTGGATGACGTAGAAGTTCACACGGCT
CAGACACAGCCACGCGAGGAGCAGTTCAACTCTACTTTTAGAAGCGTTAGTG
AACTGCCAATTATGCATCAGGACTGGCTCAACGGCAAAGAGTTTAAATGTAG
GGTCAATAGTGCCGCTTTTCCGGCCCCCATCGAGAAGACTATCTCTAAAACG
AAGGGCCGCCAAAAGCACCTCAAGTATACACCATACCCCCGCCGAAGGAA
CAAATGGCCAAAGATAAGGTTTTCATTGACATGTATGATAACCGATTTTTTCCC
AGAAGATATAACTGTGGAGTGGCAATGGAATGGACAACCTGCTGAGAATTAC
AAAAATACCCAGCCGATCATGGACACCGATGGAAGCTATTTCTGTGTATAGCA
AGCTCAACGTGCAAAAATCCAAGTGGGAAGCTGGGAACACATTCACGTGTAG
CGTGCTCCACGAAGGGCTTCATAATCATCACACTGAAAAGTCCCTCTCCCAC
AGTCCGGGCAAA

SEQ ID NO: 7

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК варибельной области тяжелой цепи

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAG
TCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATGCAC
TGGGTGAAGCAGAGGACTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAAGATTGAT
CCTGAGAATGGTGAAACTAAATATGCCCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTA
TAACAGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACCTGCAACTCAGCAGCCTGAC
ATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCTAGAGAGGGTTTTATGGACTACT
GGGGTCAAGGAGCCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 8

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR1 тяжелой цепи

GATTACTATATGCAT

SEQ ID NO: 9

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR2 тяжелой цепи

AAAATTGACCCCGAAAATGGTGAAACAAAATACGCCCCGAAGTTTCAAGGA

SEQ ID NO: 10

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR3 тяжелой цепи

GAAGGATTCATGGACTAC

SEQ ID NO: 69

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК вариабельной области тяжелой цепи

GAAGTCCAGCTCCAACAAAGTGGGGCAGAGCTCGTGAAACCTGGTGCGTCCG
TAAAGTTGTCCTGTACGGCATCTGGGTTTAACATCAAAGATTACTATATGCAT
TGGGTGAAACAACGCACGGAGCAGGGGTTGGAATGGATTGGTAAAATTGAC
CCCGAAAATGGTGAAACAAAATACGCCCCGAAGTTTCAAGGAAAAGCTACT
ATAACTGCTGACACTAGTAGCTCTACCGCCTATTTGCAGCTGTCAAGCCTCAC
CTCAGAAGATACAGCGGTGTATTATTGCGCGAGGGAAGGATTCATGGACTAC
TGGGGCCAGGGAGCCTCAGTCACAGTCAGCTCT

SEQ ID NO: 11

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность легкой цепи

DVVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK
VSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTFVPLTFGAGTKLEL
KRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYPKDINVKWKIDG SERQNGVLN
SWTDQDSKDSTYSMSSTLT LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO: 12

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY^LLQKPGQSPKLLIYK
VSNRFS^GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC^SQSTFVPLTFGAGTKLEL
K

SEQ ID NO: 13

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи

RSSQSLVHSNGNTYLH

SEQ ID NO: 14

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи

KVSNRFS

SEQ ID NO: 15

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи

SQSTFVPLT

SEQ ID NO: 16

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК легкой цепи

GATGTAGTAATGACGCAGACGCCACTTTCCCTTCCAGTGTCTCTCGGAGATCA
GGCTTCAATAAGTTGCCGGTCTAGTCAATCCCTCGTTCAATCCAACGGGAATA
CCTATTTGCATTGGTATCTCCAGAAACCTGGGCAGTCCCCGAAACTCCTGATC
TACAAAGTATCAAATCGATTTTCTGGAGTCCCTGATCGCTTCTCAGGTTCCGG
AAGCGGAACGGACTTTACGCTCAAGATAAGTCGCGTTGAGGCCGAGGACCTG

GGTGTTTATTTCTGTAGCCAATCCACGTTTGTACCACTCACATTCGGAGCAGG
AACGAAGCTGGAAGTGAAGAGGGCGGATGCGGCGCCGACAGTTTCAATCTTT
CCTCCAAGTTCCGAGCAGCTTACTAGCGGAGGGGCATCTGTCGTGTGTTTTTT
GAATAACTTTTACCCTAAGGATATCAATGTCAAGTGGAAGATCGACGGGAGT
GAACGGCAGAACGGCGTCCTCAACAGTTGGACAGACCAAGATAGTAAAGAC
TCAACCTATAGTATGAGTTCAACACTCACACTCACTAAAGACGAGTACGAGA
GGCACAATAGCTATACTTGTGAGGCTACACACAAAACAAGTACATCACCTAT
CGTGAAAAGCTTCAATCGGAACGAATGC

SEQ ID NO: 17

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК варибельной области легкой цепи

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCA
AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAAC
ACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGAT
CTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGT
GGATCAGGAACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAT
CTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACATTTGTTCCGCTCACGTTCCGGTGCT
GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

SEQ ID NO: 18

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR1 легкой цепи

CGGTCTAGTCAATCCCTCGTTCATTCCAACGGGAATACCTATTTGCAT

SEQ ID NO: 19

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR2 легкой цепи

AAAGTATCAAATCGATTTTCT

SEQ ID NO: 20

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR3 легкой цепи

AGCCAATCCACGTTTGTACCACTCACA

SEQ ID NO: 70

Пример 1 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК переменной области легкой цепи

GATGTAGTAATGACGCAGACGCCACTTTCCTTCCAGTGTCTCTCGGAGATCA
GGCTTCAATAAGTTGCCGGTCTAGTCAATCCCTCGTTCATTCCAACGGGAATA
CCTATTTGCATTGGTATCTCCAGAAACCTGGGCAGTCCCCGAAACTCCTGATC
TACAAAGTATCAAATCGATTTTCTGGAGTCCCTGATCGCTTCTCAGGTTCCGG
AAGCGGAACGGACTTTACGCTCAAGATAAGTCGCGTTGAGGCCGAGGACCTG
GGTGTATTATTTCTGTAGCCAATCCACGTTTGTACCACTCACATTCGGAGCAGG
AACGAAGCTGGAAGTGAAG

SEQ ID NO: 21

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG1)

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYMHVVRQRTEQGLEWIGKIDPE
DGETKYAPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCAREGFMDYWGQ
GTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTVNSGSL
SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVHPASSTKVDKKIVPRDC
GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDD
VEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTIS
KTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENY
KNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSP
GK

SEQ ID NO: 22

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность переменной области тяжелой цепи

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYYMHWVRQRTEQGLEWIGKIDPE
DGETKYAPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTA VYYCAREGFMDYWGQ
GTSVTVSS

SEQ ID NO: 23

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи

DYYMH

SEQ ID NO: 24

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи

KIDPEDGETKYAPKFQG

SEQ ID NO: 25

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи

EGFMDY

SEQ ID NO: 26

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК тяжелой цепи

GAAGTACAGCTCCAGCAGAGTGGAGCGGAACCTGGTCAAACCTGGGGCTTCCG
TCAAGCTTTCATGCACCGCCTCCGGTTTCAATATAAAGGACTACTATATGCAT
TGGGTGCGGCAACGAAGTGGAGTGGATCGGCAAGATTGAT
CCAGAAGACGGTGAAACCAAATATGCCCCGAAATTCAGGGTAAGGCAACT
ATTACAGCGGATACAAGCTCAAATACAGCATATCTTCAGCTTTCAGTCTTAC
TAGCGAAGATACAGCGGTCTACTATTGTGCTCGGGAGGGGTTTCATGGACTAC
TGGGGGCAGGGCACGTCTGTAACAGTTAGCTCAGCCAAGACAACGCCACCTT
CTGTTTATCCTTTGGCTCCTGGGTCCGCTGCTCAGACGAATAGCATGGTCACC
CTGGGTTGCCTGGTCAAAGGCTACTTCCCTGAACCAGTGACTGTTACATGGA
ATTCAGGCTCTCTCATCTGGAGTCCACACCTTTCCTGCAGTCCTTCAGTCA

GATCTTTACACATTGTCCTCCAGTGTAACGGTTCCTTCATCTACATGGCCCAG
TCAGACTGTTACCTGTAATGTGGCACATCCAGCGAGTTCCACGAAAGTAGAT
AAAAAGATTGTGCCGAGGGACTGTGGGTGTAAACCATGTATCTGCACAGTTC
CAGAAGTGTCAAGCGTCTTCATCTTCCCACCCAAACCAAAAGATGTATTGAC
GATAACTCTTACACCTAAGGTGACATGCGTGGTAGTCGACATTTCTAAAGAC
GACCCAGAGGTCCAATTCAGTTGGTTTGTTCGATGATGTAGAGGTACATACCG
CTCAAACCTCAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACTCAACCTTCCGGTCAGTTTCT
GAGTTGCCAATAATGCATCAAGATTGGCTCAACGGAAAAGAATTTAAGTGCC
GAGTGAATTCAGCAGCATTTCCAGCACCTATAGAGAAAACAATCAGCAAAAC
GAAGGGGCGGCCGAAAGCACACAGGTGTACACGATACCACCCCCGAAGGA
ACAAATGGCGAAGGATAAAGTGAGCCTCACGTGCATGATAACAGACTTTTTT
CCTGAAGATATAACAGTCGAATGGCAGTGGAATGGTCAACCAGCAGAAAATT
ACAAGAATACACAGCCGATCATGGACACTGACGGATCCTACTTCGTGTATTC
AAAGCTCAATGTCCAGAAAAGCAACTGGGAGGCTGGGAACACTTTCACGTGT
AGCGTTTTGCACGAAGGGCTGCATAATCATCATACCGAAAAGTCACTCAGCC
ACTCCCCCGGCAAG

SEQ ID NO: 27

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК варибельной области тяжелой цепи

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAG
TCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATGCAC
TGGGTGAGGCAGAGGACTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAAGATTGAT
CCTGAGGATGGTGAAACTAAATATGCCCCGAAATTCCAGGGCAAGGCCACTA
TAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAACTCAGCAGCCTGAC
ATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCTAGAGAGGGTTTTATGGACTACT
GGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 28

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR1 тяжелой цепи

GACTACTATATGCAT

SEQ ID NO: 29

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR2 тяжелой цепи

AAGATTGATCCAGAAGACGGTGAAACCAAATATGCCCCGAAATTTTCAGGGT

SEQ ID NO: 30

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR3 тяжелой цепи

GAGGGGTTCATGGACTAC

SEQ ID NO: 71

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК варибельной области тяжелой цепи

GAAGTACAGCTCCAGCAGAGTGGAGCGGAACCTGGGGCTTCCG
TCAAGCTTTCATGCACCGCCTCCGGTTTCAATATAAAGGACTACTATATGCAT
TGGGTGCGGCAACGAACCTGAGCAGGGGTGGAGTGGATCGGCAAGATTGAT
CCAGAAGACGGTGAAACCAAATATGCCCCGAAATTTTCAGGGTAAGGCAACT
ATTACAGCGGATACAAGCTCAAATACAGCATATCTTCAGCTTTCCAGTCTTAC
TAGCGAAGATACAGCGGTCTACTATTGTGCTCGGGAGGGGTTCATGGACTAC
TGGGGGCAGGGCACGTCTGTAACAGTTAGCTCA

SEQ ID NO: 31

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность легкой цепи

DNVMTQTPLSLSVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK
VSNRFS¹GV²PDRFSGSGGTDF³TLKISRVEAEDLGVYFCSQST⁴HVPLTFGAGTKLEL
KRADAAPT⁵VSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY⁶PKDINVKWKIDG⁷SERQNGVLN
SWTDQDSK⁸DSTYSMSSTLT⁹TKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO: 32

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи

DNVMTQTPLSLSVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWY^LLQKPGQSPKLLIY^K
VSNRFS^GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC^SQSTHVPLT^FFGAGTKLEL
K

SEQ ID NO: 33

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи

RSSQSLVHSNGNTYLH

SEQ ID NO: 34

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи

KVSNRFS

SEQ ID NO: 35

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи

SQSTHVPLT

SEQ ID NO: 36

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК легкой цепи

GATAACGTAATGACACAGACACCACTCTCTTTGTCCGTCTCCCTGGGCGACCA
GGCGAGTATCTCCTGTCGGAGTTCTCAGTCTCTTGTCCATAGTAATGGGAATA
CCTATCTGCACTGGTATTTGCAGAAGCCAGGACAATCCCCTAAGCTTTTGATC
TATAAAGTCTCAAACAGGTTTAGTGGTGTACCGGATCGCTTTAGTGGGAGTG

GAAGCGGGACTGACTTTACGCTCAA AATTAGCCGAGTCGAAGCAGAGGATCT
TGGGGTGTACTTCTGTTCTCAGAGTACGCATGTTCCGTTGACTTTTGGAGCGG
GTACGAAACTCGAGTTGAAGCGGGCGGATGCCGCACCCACAGTCAGCATCTT
CCCTCCTAGTTCCGAGCAGCTGACGTCCGGTGGTGC GTCCGTCGTATGTTTTCT
TCAATAACTTCTATCCTAAAGATATAAACGTCAAATGGAAGATAGATGGGAG
CGAACGACAGAATGGGGTGCTCAACTCTTGGACCGATCAAGATTCCAAAGAC
TCCACTTATAGTATGAGCTCTACATTGACGCTGACCAAGGACGAGTATGAGC
GACACA ACTCTTACACCTGCGAGGCGACCCATAAGACTTCAACTTCTCCCATC
GTGAAAAGCTTTAATCGAAACGAATGC

SEQ ID NO: 37

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК варибельной области легкой цепи

GATAATGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGTCTGTCAGTCTTGGAGATCA
AGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAAC
ACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGAT
CTATAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTG
GATCAGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCT
GGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGCACACATGTTCCGCTCACGTTCCGGTGCTG
GGACCAAGCTGGAGCTGAAA

SEQ ID NO: 38

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR1 легкой цепи

CGGAGTTCTCAGTCTCTTGTCCATAGTAATGGGAATACCTATCTGCAC

SEQ ID NO: 39

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR2 легкой цепи

AAAGTCTCAAACAGGTTTAGT

SEQ ID NO: 40

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК CDR3 легкой цепи

TCTCAGAGTACGCATGTTCCGTTGACT

SEQ ID NO: 72

Пример 2 последовательности антитела против ICD CD166:

последовательность ДНК переменной области легкой цепи

GATAACGTAATGACACAGACACCACTCTCTTTGTCCGTCTCCCTGGGCGACCA
GGCGAGTATCTCCTGTCGGAGTTCTCAGTCTCTTGTCCATAGTAATGGGAATA
CCTATCTGCACTGGTATTTGCAGAAGCCAGGACAATCCCCTAAGCTTTTGATC
TATAAAGTCTCAAACAGGTTTAGTGGTGTACCGGATCGCTTTAGTGGGAGTG
GAAGCGGGACTGACTTTACGCTCAAATAGCCGAGTCGAAGCAGAGGATCT
TGGGGTGTACTTCTGTTCTCAGAGTACGCATGTTCCGTTGACTTTTGGAGCGG
GTACGAAACTCGAGTTGAAG

SEQ ID NO: 41

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная аминокислотная последовательность переменной домена тяжелой цепи

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYMHVXQRTEQGLEWIGKIDPE
XGETKYAPKFQGKATITADTSSXTAYLQLSSLTSEDTAIVYYCAREGFMDYWGQ
GXSVTVSS

SEQ ID NO: 42

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная аминокислотная последовательность переменной домена легкой цепи

DXVMTQTPLSLXVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIY
KVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTXVPLTFGAGTKL
ELK

SEQ ID NO: 43

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная последовательность 1 HCDR2

KIDPEXGETKYAPKFQG

SEQ ID NO: 44

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная последовательность 2 HCDR2

KIDPE(Asx)GETKYAPKFQG

SEQ ID NO: 45

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная последовательность LCDR3

SQSTXVPLT

SEQ ID NO: 67

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная последовательность тяжелой цепи

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYMHVXQRTAQGLEWIGKIDPE
XGETKYAPKFQGGKATITADTSSXTAYLQLSSLTSEDTAIVYYCAREGFMDYWGQ
GXSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSL
SSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVVHPASSTKVDKKIVPRD
CGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVD
DVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKT
ISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAEN
YKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNPKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHS
PGK

SEQ ID NO: 68

Пример 1, 2 антител против ICD CD166:

консенсусная последовательность легкой цепи

DXVMTQTPLSLXVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIY
KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTXVPLTFGAGTKL
ELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGV
LNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO: 46

Пример последовательности терапевтического антитела против ICD CD166:
аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG1)

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWW
SEDKHYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTY
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 47

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (1)

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWW
SEDKHYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFT
YWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 48

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (2)

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGVGWIRQPPGKALEWLANIWW
SEDKHYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLITNVDPVDTATYYCVQIDYGNDYAFTY
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 49

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 тяжелой цепи

GFSLSTYGMGVG

SEQ ID NO: 50

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность CDR2 тяжелой цепи

NIWWSEDKH

SEQ ID NO: 51

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность CDR3 тяжелой цепи

IDYGNDY AFTY

SEQ ID NO: 52

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность легкой цепи

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM
SNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 53

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность переменного домена легкой цепи (123)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM
SNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEI
K

SEQ ID NO: 54

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи (124)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM
SNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEI
K

SEQ ID NO: 55

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи (125)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM
SNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEI
K

SEQ ID NO: 56

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи (126)

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM
SNRASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEI
K

SEQ ID NO: 57

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:

аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи (1)

RSSKSLHNSGITYLY

SEQ ID NO: 58

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность CDR1 легкой цепи (2)

RSSQSLLSNGITYLY

SEQ ID NO: 59

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи (1)

QMSNLAS

SEQ ID NO: 60

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность CDR2 легкой цепи (2)

QMSNRAS

SEQ ID NO: 61

Пример последовательности терапевтического антитела против CD166:
аминокислотная последовательность CDR3 легкой цепи

AQNLELPYT

SEQ ID NO: 62

Внутриклеточный домен CD166:

YMKKSKTASKHVNKDLGNMEENKKLEENNHKTEA

SEQ ID NO: 63

Пептид/эпитоп 1 ICD CD166:

CYMKKSKTASKHVNKDLGNME

SEQ ID NO: 64

Пептид/эпитоп 2 ICD CD166:

YMKKSKTASKHVNKDLGNME

SEQ ID NO: 65

Пептид/эпитоп 3 ICD CD166:

CLGNMEENKKLEENNHKTEA

SEQ ID NO: 66

Пептид/эпитоп 4 ICD CD166:

LGNMEENKKLEENNHKTEA

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Хотя мы описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что базовое описание и примеры можно изменить, получая другие варианты реализации, использующие соединения и способы согласно настоящему изобретению. Поэтому следует принимать во внимание, что сущность настоящего изобретения должна определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, представленными в качестве примеров.

Все ссылки, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащий переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:

(i) определяющей комплементарность области 1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23 по 5 из 5, 4 из 5 или 3 из 5 положениям аминокислот;

(ii) определяющей комплементарность области 2 тяжелой цепи (HCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44 по 17 из 17, 16 из 17, 15 из 17, 14 из 17, 13 из 17 или 12 из 17 положениям аминокислот; и

(iii) определяющей комплементарность области 3 тяжелой цепи (HCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25 по 6 из 6, 5 из 6 или 4 из 6 положениям аминокислот.

2. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 1, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи, содержащий один или более из:

(i) определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16, 13 из 16 или 12 из 16 положениям аминокислот;

(ii) определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и

(iii) определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

3. Антитело или антигенсвязывающий полипептид, содержащие переменный домен легкой цепи, содержащий один или более из:

(i) определяющей комплементарность области 1 легкой цепи (LCDR1), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 33 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16, 13 из 16 или 12 из 16 положениям аминокислот;

(ii) определяющей комплементарность области 2 легкой цепи (LCDR2), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и

(iii) определяющей комплементарность области 3 легкой цепи (LCDR3), содержащей аминокислотную последовательность, идентичную SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

4. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 3, содержащие переменный домен тяжелой цепи.

5. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-4, характеризующиеся тем, что переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или SEQ ID NO: 23.

6. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-5, характеризующиеся тем, что переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 43; или SEQ ID NO: 44.

7. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-6, характеризующиеся тем, что переменный домен тяжелой цепи содержит HCDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 25.

8. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-7, характеризующиеся тем, что переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41.

9. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-8, характеризующиеся тем, что переменный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 22; или SEQ ID NO: 41.

10. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 2-9, характеризующиеся тем, что переменный домен легкой цепи содержит LCDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 33.

11. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 2-10, характеризующиеся тем, что переменный домен легкой цепи содержит LCDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 34.

12. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 2-11, характеризующиеся тем, что переменный домен легкой цепи содержит LCDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 35; или SEQ ID NO: 45.

13. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 2-12, характеризующиеся тем, что переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32; или SEQ ID NO: 42.

14. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 2-13, характеризующиеся тем, что переменный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 32; или SEQ ID NO: 42.

15. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-14, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связываются с эпитопом в С-концевом внутриклеточном домене CD166.

16. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 15, характеризующиеся тем, что CD166 представляет собой CD166 млекопитающего.

17. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 15, характеризующиеся тем, что CD166 представляет собой CD166 примата.

18. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 15, характеризующиеся тем, что CD166 представляет собой CD166 человека.

19. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 15, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связываются с эпитопом в SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64; или SEQ ID NO: 66.

20. Антитело или антигенсвязывающий полипептид, специфично связывающиеся с эпитопом в составе С-концевого внутриклеточного домена CD166.

21. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 20, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связываются с эпитопом в SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64; или SEQ ID NO: 66.

22. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 20 или 21, характеризующиеся тем, что указанное антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично конкурирует с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-19.

23. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 20 или 22, характеризующиеся тем, что указанное антитело или антигенсвязывающий полипептид связывает эпитоп, также связываемый антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-19.

24. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 15-23, характеризующиеся тем, что K_D антитела или антигенсвязывающего полипептида по отношению к эпитопу в пределах С-концевого внутриклеточного домена CD166 составляет от 100 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 100 пМ, от 50 нМ до 500 пМ, от 50 нМ до 1 нМ, от 25 нМ до 10 пМ, от 25 нМ до 100 пМ, от 25 нМ до 500 пМ, от 25 нМ до 1 нМ, от 10 нМ до 10 пМ, от 10 нМ до 100 пМ, от 10 нМ до 500 пМ или от 10 нМ до 1 нМ.

25. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 15-24, характеризующиеся тем, что K_D антитела или антигенсвязывающего полипептида по отношению к эпитопу в SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64; или SEQ ID NO: 66 составляет от 100 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 10 пМ, от 50 нМ до 100 пМ, от 50 нМ до 500 пМ, от 50 нМ

до 1 нМ, от 25 нМ до 10 пМ, от 25 нМ до 100 пМ, от 25 нМ до 500 пМ, от 25 нМ до 1 нМ, от 10 нМ до 10 пМ, от 10 нМ до 100 пМ, от 10 нМ до 500 пМ или от 10 нМ до 1 нМ.

26. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-25, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело IgA, IgG, IgM, IgE или IgD.

27. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 26, характеризующиеся тем, что антитело представляет собой антитело IgG.

28. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 27, характеризующиеся тем, что антитело IgG представляет собой антитело IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

29. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-28, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит гибридный белок.

30. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-25, характеризующиеся тем, что антигенсвязывающий полипептид представляет собой или содержит Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fd-фрагмент, Fd'-фрагмент, Fv-фрагмент, dAb-фрагмент, scFv, выделенную область HCDR, выделенную область LCDR, диатело dsFv, scAb, однодоменное антитело из тяжелой цепи, однодоменное антитело из легкой цепи или одноцепочечное антитело.

31. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-30, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид мыши, антитело или антигенсвязывающий полипептид кролика или антитело или антигенсвязывающий полипептид хомяка.

32. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-30, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой гуманизированное или кодон-оптимизированное антитело или антигенсвязывающий полипептид.

33. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-30, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид являются химерными.

34. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-33, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом.

35. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 34, характеризующиеся тем, что агент представляет собой детектируемый фрагмент или терапевтический фрагмент.

36. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 35, характеризующиеся тем, что метка представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку.

37. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 36, характеризующиеся тем, что метка представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β -галактозидазы.

38. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 36, характеризующиеся тем, что метка представляет собой или содержит радиоактивную метку, содержащую цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl).

39. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-38, характеризующиеся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с лекарственным веществом.

40. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 39, характеризующиеся тем, что лекарственное вещество представляет собой цитотоксический агент, химиотерапевтический агент, токсин, радионуклид.

41. Композиция, содержащая антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-40.

42. Композиция по п. 41, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

43. Композиция по п. 41 или 42, дополнительно содержащая CD166.

44. Композиция по п. 43, характеризующаяся тем, что CD166 представляет собой CD166 млекопитающего.

45. Композиция по п. 44, характеризующаяся тем, что CD166 представляет собой CD166 примата.

46. Композиция по п. 45, характеризующаяся тем, что CD166 представляет собой CD166 человека.

47. Композиция по любому из пп. 43-46, характеризующаяся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид связаны с CD166.

48. Композиция по пп. 41-47, дополнительно содержащая вторичное антитело, характеризующееся способностью связываться с антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

49. Композиция по п. 48, характеризующаяся тем, что вторичное антитело конъюгировано с агентом.

50. Композиция по п. 49, характеризующаяся тем, что агент представляет собой детектируемый фрагмент.

51. Композиция по п. 50, характеризующаяся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку.

52. Композиция по п. 50, характеризующаяся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β -галактозидазы.

53. Композиция по п. 50, характеризующаяся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит радиоактивную метку, содержащую цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl).

54. Композиция по любому из пп. 41-53, характеризующаяся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с лекарственным веществом.

55. Композиция по п. 54, характеризующаяся тем, что лекарственное вещество представляет собой цитотоксический агент, химиотерапевтический агент, токсин, радионуклид.

56. Композиция по пп. 48-55, характеризующаяся тем, что вторичное антитело связано с антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

57. Нуклеотидная последовательность, содержащая последовательность, кодирующую вариабельный домен тяжелой цепи и/или вариабельный домен легкой цепи антитела или антигенсвязывающего полипептида по любому из пп. 1-40.

58. Вектор, содержащий нуклеотидную последовательность по п. 57.

59. Клетка-хозяин, содержащая нуклеотидную последовательность по п. 57 или вектор по п. 58.

60. Способ получения антитела или антигенсвязывающего полипептида, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 59 в условиях, позволяющих клетке-хозяину экспрессировать антитело или антигенсвязывающий полипептид.

61. Способ по п. 60, дополнительно включающий выделение антитела или антигенсвязывающего полипептида.

62. Набор, содержащий антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-40.

63. Набор по п. 62, дополнительно содержащий вторичное антитело, характеризующееся способностью связываться с антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

64. Набор по п. 63, характеризующийся тем, что вторичное антитело конъюгировано с агентом.

65. Набор по п. 64, характеризующийся тем, что агент представляет собой детектируемый фрагмент.

66. Набор по п. 65, характеризующийся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит биотин, ферментативный репортер, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, агент для визуализации *in vivo* или радиоактивную метку.

67. Набор по п. 65, характеризующийся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит ферментативный репортер, выбранный из пероксидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозооксидазы или β -галактозидазы.

68. Набор по п. 65, характеризующийся тем, что детектируемый фрагмент представляет собой или содержит радиоактивную метку, содержащую цирконий-89 (^{89}Zr), иод-124 (^{124}I), иод-131 (^{131}I), иод-125 (^{125}I), висмут-212 (^{212}Bi), висмут-213 (^{213}Bi), астат-221 (^{221}At), медь-67 (^{67}Cu), медь-64 (^{64}Cu), рений-186 (^{186}Re), рений-188 (^{188}Re), фосфор-32 (^{32}P), самарий-153 (^{153}Sm), лютеций-177 (^{177}Lu), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), галлий-67 (^{67}Ga), индий-111 (^{111}In) или таллий-201 (^{201}Tl).

69. Набор по любому из пп. 62-68, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с лекарственным веществом.

70. Набор по п. 69, характеризующийся тем, что лекарственное вещество представляет собой цитотоксический агент, химиотерапевтический агент, токсин, радионуклид.

71. Набор по любому из пп. 62-70, дополнительно содержащий один или более из:

- (i) реагента для окрашивания ядер;
- (ii) блокирующего буфера;
- (iii) промывочного буфера; и
- (iv) среды для препаратов.

72. Набор по любому из пп. 62-71, дополнительно содержащий терапевтический агент.

73. Набор по любому из пп. 62-72, дополнительно содержащий терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид.

74. Набор по п. 73, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связываются с белком контрольной точки иммунного ответа.

75. Набор по п. 73 или 74, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1.

76. Набор по п. 73 или 74, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1.

77. Набор по п. 73, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166.

78. Набор по любому из пп. 72-77, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом.

79. Набор по п. 78, характеризующийся тем, что агент представляет собой терапевтический фрагмент.

80. Набор по любому из пп. 77-79, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, содержащие:

- (i) вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;
 - (b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и
 - (c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или
- (ii) содержащие вариабельный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;
 - (b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и
 - (c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

81. Набор по любому из пп. 77-80, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48.

82. Набор по любому из пп. 77-81, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или SEQ ID NO: 48.

83. Набор по любому из пп. 77-82, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90% идентичностью аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56.

84. Набор по любому из пп. 77-83, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид содержит переменный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55; или SEQ ID NO: 56.

85. Набор по любому из пп. 73-84, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид.

86. Способ обнаружения CD166 в образце, включающий:
приведение образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-40; и
обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия CD166.

87. Способ по п. 86, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 млекопитающего.

88. Способ по п. 87, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 примата.

89. Способ по п. 88, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 человека.

90. Способ обнаружения CD166-экспрессирующей клетки в образце ткани, включающий:

приведение образца ткани в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-40; и

обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с по меньшей мере одной клеткой в образце ткани, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия CD166-экспрессирующей клетки в образце ткани.

91. Способ по п. 90, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 млекопитающего.

92. Способ по п. 91, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 примата.

93. Способ по п. 92, характеризующийся тем, что CD166 представляет собой CD166 человека.

94. Способ обнаружения активированного лимфоцита или активированного моноцита (лейкоцита) в образце ткани, включающий:

приведение образца ткани в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-40; и

обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с по меньшей мере одной клеткой в образце, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия активированного лимфоцита или активированного моноцита (лейкоцита) в образце ткани.

95. Способ по п. 94, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166.

96. Способ по п. 95, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 млекопитающего.

97. Способ по п. 96, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 примата или антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 человека.

98. Способ по любому из пп. 86-97, характеризующийся тем, что образец содержит клетки линии опухолевых клеток.

99. Способ по любому из пп. 86-98, характеризующийся тем, что образец получен от субъекта.

100. Способ по любому из пп. 86-99, характеризующийся тем, что образец содержит раковые клетки.

101. Способ по п. 100, характеризующийся тем, что раковые клетки представляют собой клетки солидной опухоли.

102. Способ по любому из пп. 86-101, характеризующийся тем, что образец заключен в среду.

103. Способ по любому из пп. 86-102, характеризующийся тем, что образец фиксирован.

104. Способ по пп. 86-103, характеризующийся тем, что образец представляет собой образец, фиксированный формалином и заключенный в парафин.

105. Способ по любому из пп. 86-104, характеризующийся тем, что раковые клетки включают клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

106. Способ по любому из пп. 86-104, характеризующийся тем, что раковые клетки включают клетки H292; клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки BXP3, клетки HT29 или клетки BT20.

107. Способ по любому из пп. 86-106, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

108. Способ по любому из пп. 86-107, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает определение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, что позволяет осуществить определение уровня CD166.

109. Способ по п. 108, дополнительно включающий сравнение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца или сравнение уровня CD166 с эталонным значением.

110. Способ лечения заболевания или нарушения, включающий:

введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида субъекту, подверженному риску развития заболевания или нарушения или страдающему от него, причем перед введением осуществляют обнаружение присутствия CD166 в образце, взятом у указанного субъекта, выполняя поэтапные действия:

приведение образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-40; и

обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия CD166.

111. Способ по п. 110, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

112. Способ по любому из пп. 110 или 111, дополнительно включающий, после введения, обнаружение присутствия CD166 в образце, взятом у субъекта, посредством выполнения следующих этапов:

приведение образца в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-44; и

обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия CD166.

113. Способ по п. 112, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

114. Способ по любому из пп. 110-113, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид специфично связываются с белком контрольной точки иммунного ответа.

115. Способ по любому из пп. 110-114, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-L1.

116. Способ по любому из пп. 110-114, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против PD-1.

117. Способ по любому из пп. 110-113, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166.

118. Способ по любому из пп. 110-117, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид.

119. Способ по п. 118, характеризующийся тем, что активируемое терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом.

120. Способ по п. 119, характеризующийся тем, что агент представляет собой терапевтический фрагмент.

121. Способ по любому из пп. 117-120, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166 содержит:

- (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:

(a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;

(b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и

(c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или

(ii) содержащие вариабельный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:

(a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;

(b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и

(c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

122. Способ по любому из пп. 110-121, характеризующийся тем, что образец содержит раковые клетки.

123. Способ по любому из пп. 110-122, характеризующийся тем, что образец содержит активированный лимфоцит или активированный моноцит (лейкоцит).

124. Способ по любому из пп. 110-123, характеризующийся тем, что образец содержит клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи, клетки рака предстательной железы или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

125. Способ по любому из пп. 110-123, характеризующийся тем, что образец содержит раковые клетки, включающие клетки H292; клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки VXP3, клетки HT29 или клетки BT20.

126. Способ по любому из пп. 110-125, характеризующийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак.

127. Способ по п. 126, характеризующийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, холангиокарциному, рак головы и шеи, рак предстательной железы или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

128. Способ по любому из пп. 110-127, характеризующийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичника, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак пищевода, светлоклеточный рак почки, рак тонкой кишки, аденокарциному толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак легкого, рак гортани, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, плоскоклеточный рак пищевода, рак печени, рак кардиального отдела желудка, рак желудка, рак брюшной полости, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, холангиокарциному или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

129. Способ помощи в выборе терапии для субъекта, подвергающегося риску или страдающего от заболевания или нарушения, включающий:

приведение образца, полученного от субъекта, в контакт с антителом или антигенсвязывающим полипептидом по любому из пп. 1-40;

обнаружение присутствия или отсутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, за счет чего осуществляется обнаружение присутствия или отсутствия CD166; и

регистрацию присутствия или отсутствия CD166 в образце.

130. Способ по п. 129, дополнительно включающий классификацию индивида как индивида, на которого могло бы оказать благоприятное действие введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида против CD166, если в образце обнаружено присутствие CD166.

131. Способ по п. 129 или 130, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает проведение иммуногистохимического анализа, электрофореза, вестерн-блоттинга, иммунопреципитационного анализа и/или микроскопии.

132. Способ по любому из пп. 129-131, характеризующийся тем, что обнаружение присутствия связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца включает определение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца, за счет чего осуществляется определение уровня CD166.

133. Способ по п. 132, дополнительно включающий сравнение уровня связывания антитела или антигенсвязывающего полипептида с частью образца или уровня CD166 с эталонным значением.

134. Способ по любому из пп. 129-132, дополнительно включающий введение терапевтического антитела или антигенсвязывающего полипептида.

135. Способ по п. 134, характеризующийся тем, что терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, являющиеся активированным терапевтическим антителом или антигенсвязывающим полипептидом.

136. Способ по п. 134 или 135, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид конъюгированы с агентом.

137. Способ по п. 135, характеризующийся тем, что агент представляет собой детектируемый фрагмент или терапевтический фрагмент.

138. Способ по любому из пп. 134-137, характеризующийся тем, что антитело или антигенсвязывающий полипептид представляют собой терапевтическое антитело или антигенсвязывающий полипептид против CD166, содержащие:

- (i) переменный домен тяжелой цепи, содержащий одну или более из:
 - (a) HCDR1 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 49 по 12 из 12, 11 из 12 или 10 из 12 положениям аминокислот;
 - (b) HCDR2 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 50 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот; и
 - (c) HCDR3 тяжелой цепи, идентичной SEQ ID NO: 51 по 11 из 11, 10 из 11 или 9 из 11 положениям аминокислот; и/или
- (ii) содержащие переменный домен легкой цепи, содержащий одну или более из:

- (a) LCDR1 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 57 или SEQ ID NO: 58 по 16 из 16, 15 из 16, 14 из 16 или 13 из 16 положениям аминокислот;
- (b) LCDR2 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60 по 7 из 7, 6 из 7 или 5 из 7 положениям аминокислот; и
- (c) LCDR3 легкой цепи, идентичной SEQ ID NO: 61 по 9 из 9, 8 из 9 или 7 из 9 положениям аминокислот.

139. Способ по любому из пп. 129-138, характеризующийся тем, что образец содержит раковые клетки.

140. Способ по любому из пп. 129-139, характеризующийся тем, что образец содержит клетки немелкоклеточного рака легкого, клетки рака молочной железы, клетки рака яичника, клетки рака эндометрия, клетки холангиокарциномы, клетки рака головы и шеи, клетки рака предстательной железы или клетки устойчивого к кастрации рака предстательной железы.

141. Способ по любому из пп. 129-139, характеризующийся тем, что образец содержит раковые клетки, включающие клетки H292; клетки HCC1806, клетки MDA-MB-231, клетки VXP3, клетки HT29 или клетки BT20.

142. Способ по любому из пп. 129-141, характеризующийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак.

143. Способ по п. 142, характеризующийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, холангиокарциному, рак головы и шеи, рак предстательной железы или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

144. Способ по любому из пп. 142 или 143, характеризующийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы, плоскоклеточный рак кожи, рак молочной железы, рак яичника, аденокарциному легкого, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак пищевода, светлоклеточный рак почки, рак тонкой кишки, аденокарциному толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак прямой кишки, плоскоклеточный рак легкого, рак гортани, рак поджелудочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, плоскоклеточный рак

пищевода, рак печени, рак кардиального отдела желудка, рак желудка, рак брюшной полости, переходно-клеточный рак мочевого пузыря, меланому, рак молочной железы, рак эндометрия, холангиокарциному или устойчивый к кастрации рак предстательной железы.

145. Применение антитела или антигенсвязывающего полипептида по любому из пп. 1-40 для обнаружения CD166.

146. Применение антитела или антигенсвязывающего полипептида по любому из пп. 1-40 для лечения заболевания или нарушения.

147. Применение антитела или антигенсвязывающего полипептида по любому из пп. 1-40 для выбора терапии для субъекта, подверженного риску развития заболевания или нарушения или страдающего от него.

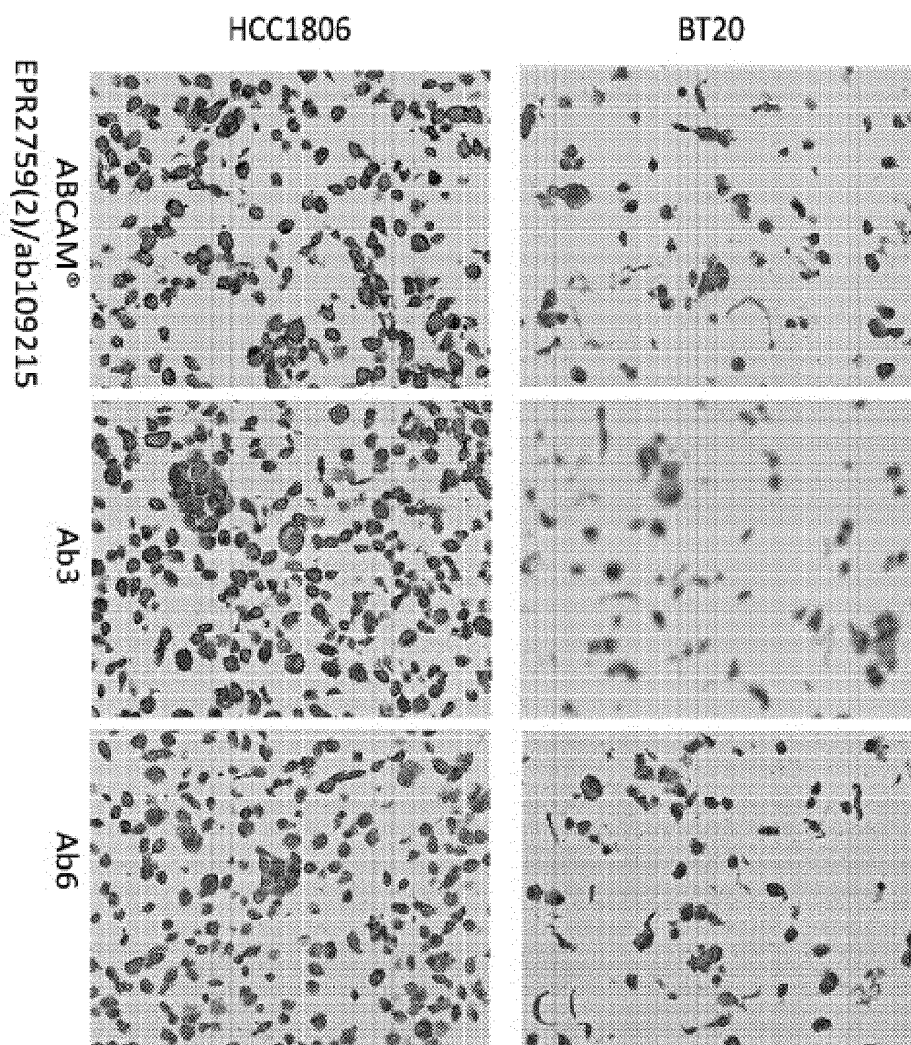
148. Применение по любому из пп. 146 или 147, характеризующееся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак.

149. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-40 для лечения заболевания или нарушения.

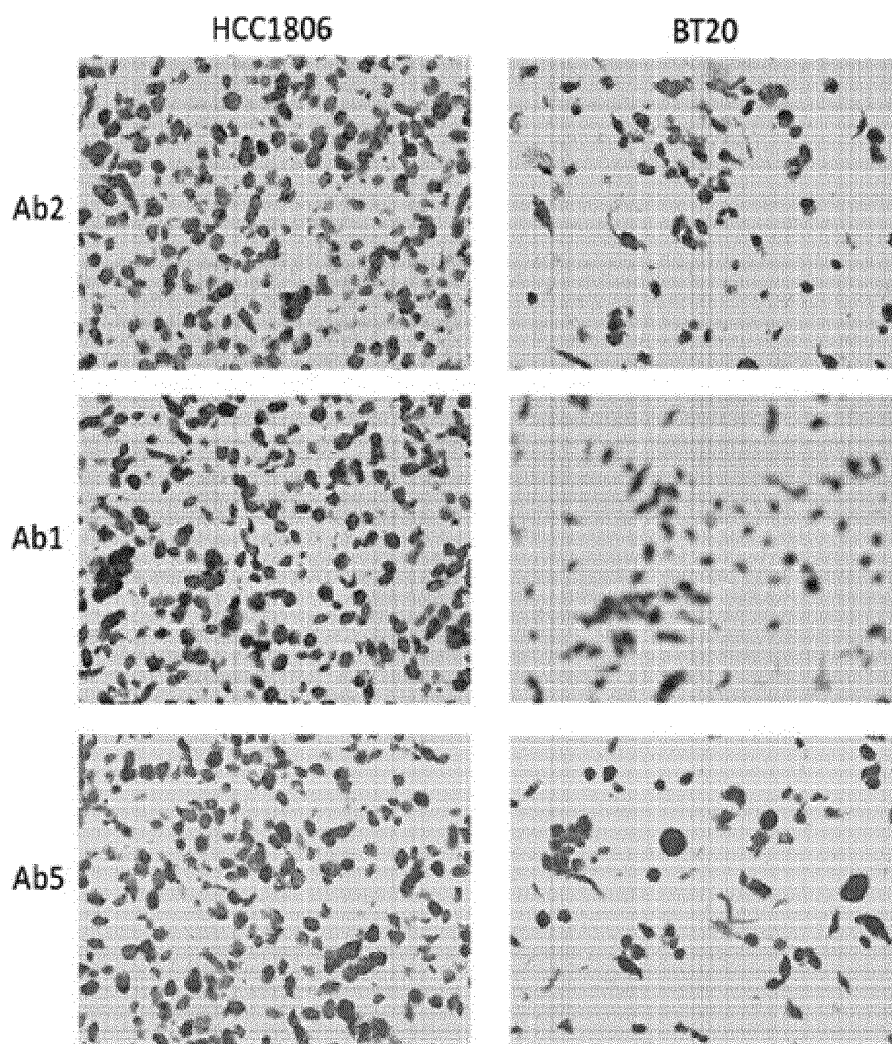
150. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по любому из пп. 1-40 для применения в изготовлении медикамента для лечения заболевания или нарушения.

151. Антитело или антигенсвязывающий полипептид по п. 149 или 150, характеризующиеся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак.

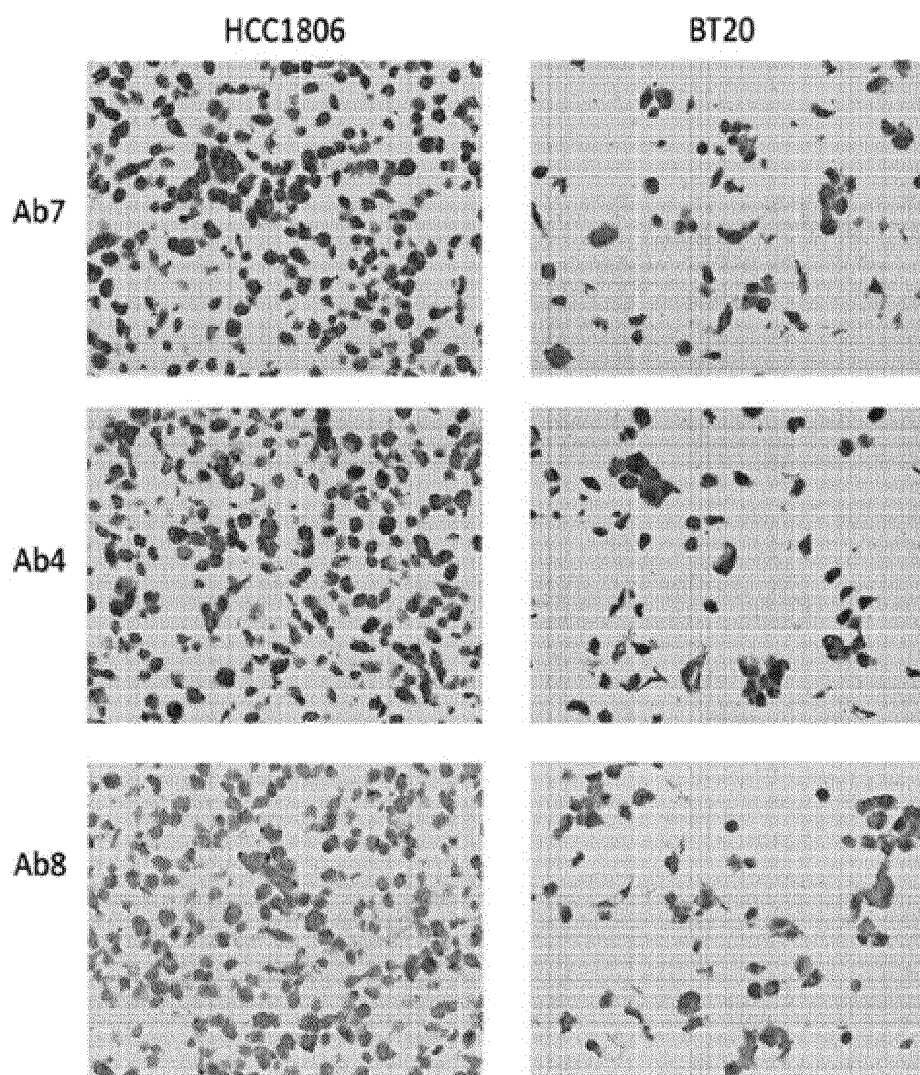
Фигура 1



Фигура 2



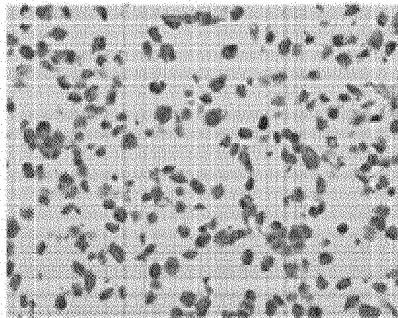
Фигура 3



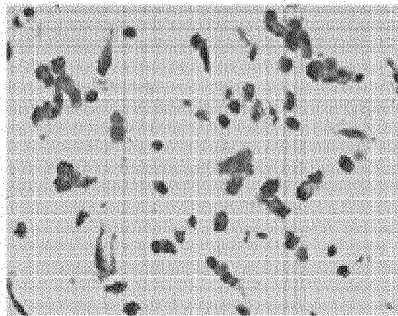
Фигура 4

Без первичного антитела (среда)

НСС1806



BT20



Фигура 5

Предстательная железа

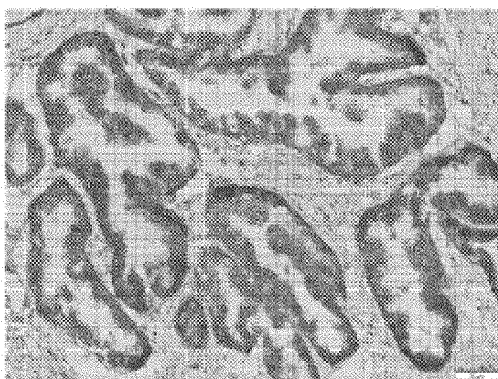
ABCAM®
EPR2759(2)/
ab109215



Ab2



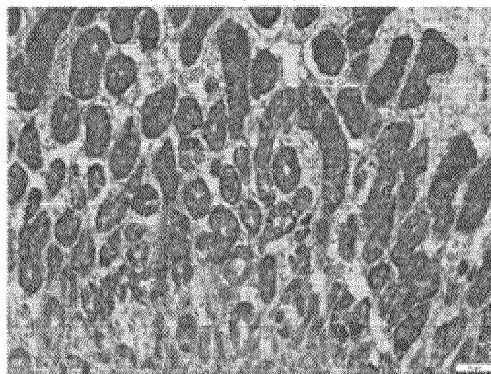
Ab1



Фигура 6

Желудок

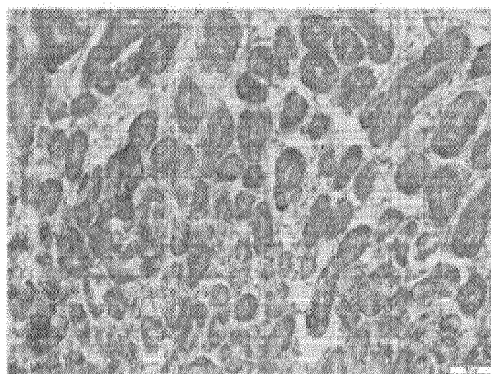
ABCAM®
EPR2759(2)/
ab109215



Ab2



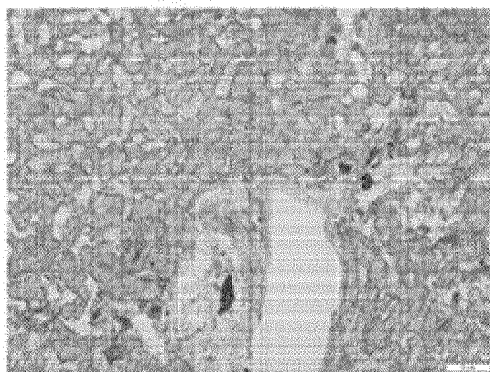
Ab1



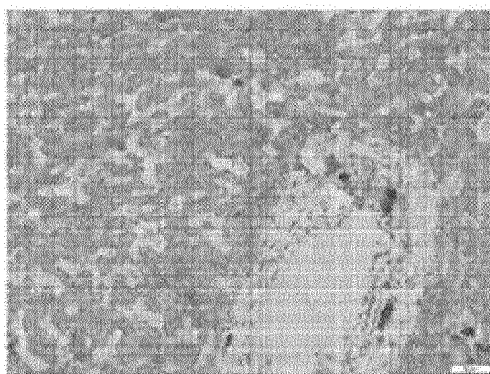
Фигура 7

Печень

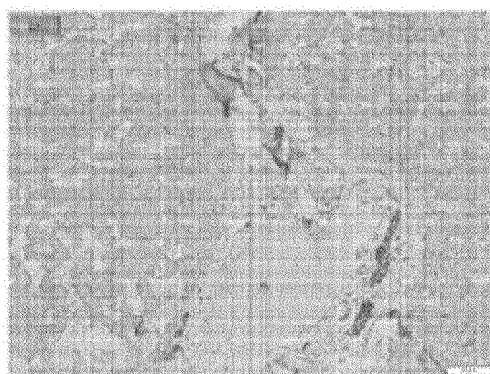
ABCAM®
EPR2759(2)/
ab109215



Ab2



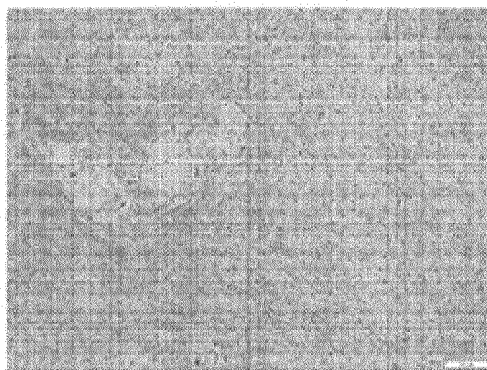
Ab1



Фигура 8

Селезенка

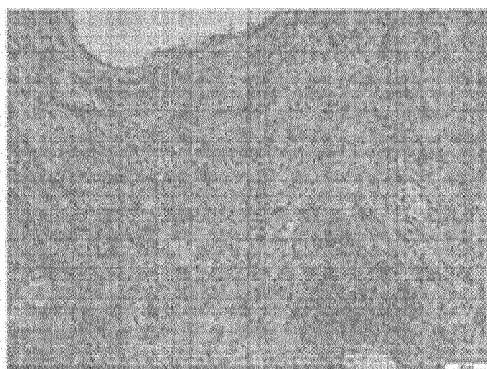
ABCAM®
EPR2759(2)/
ab109215



Ab2



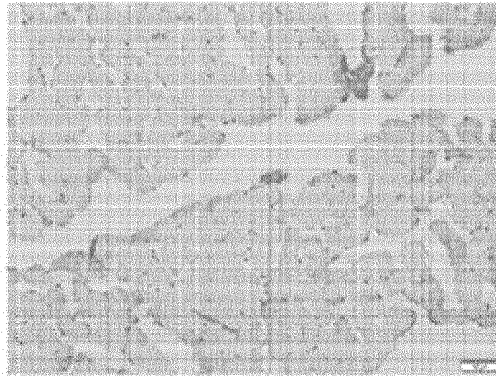
Ab1



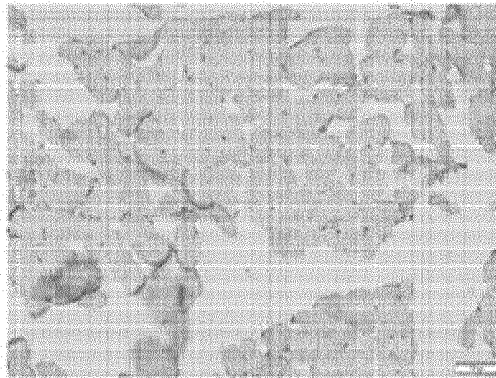
Фигура 9

Скелетная мышца

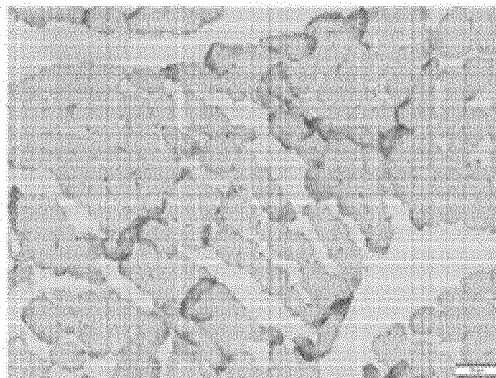
Abcam
EPR2759(2)



Ab2



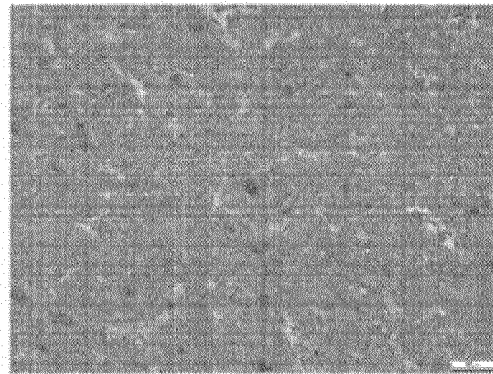
Ab1



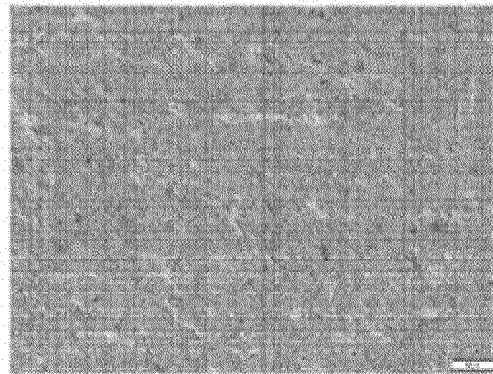
Фигура 10

Головной мозг

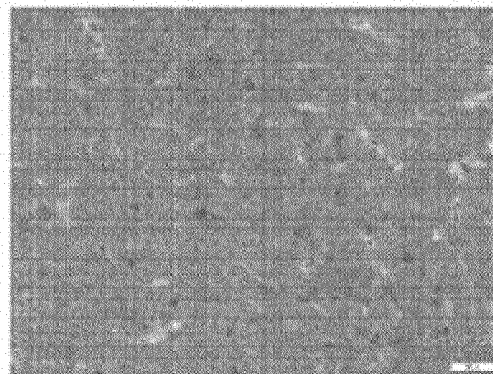
ABCAM®
EPR2759(2)/
ab109215



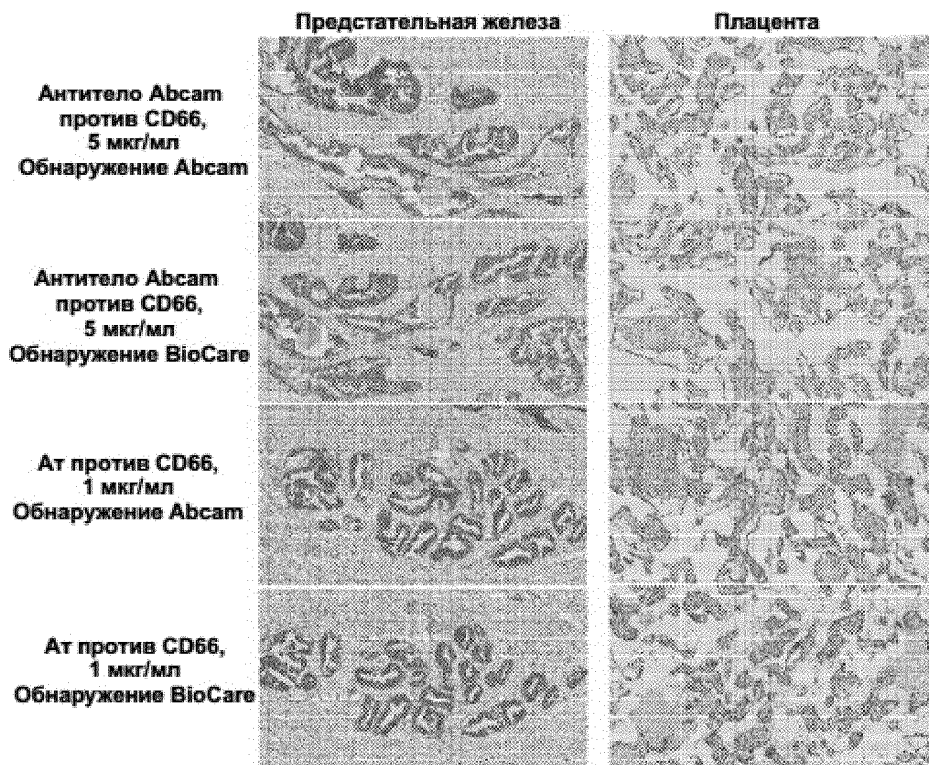
Ab2



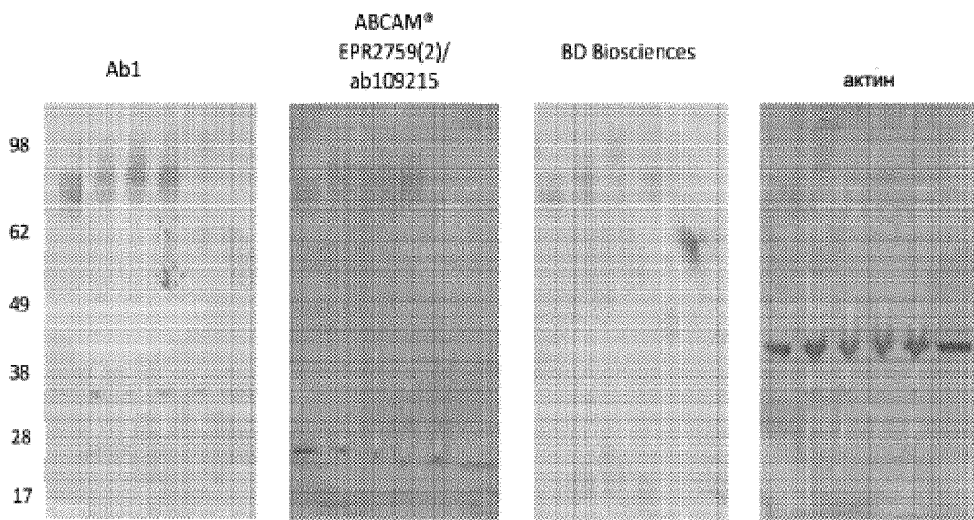
Ab1



Фигура 11



Фигура 12



Дорожка	Линия клеток	MFI (поток)
1	H292	4650
2	HCC1806	3611
3	MDA-MB-231	2190
4	BXPC3	2920
5	HT29	159
6	BT20	83

Фигура 13

Встречаемость экспрессии CD166 среди метастатических показаний

