

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091650** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.02

(51) Int. Cl. *C07K 16/18* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.04

(54) НЕПРАВИЛЬНО СВЕРНУТЫЕ TDP-43-СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

(31) **18150517.3**

(32) **2018.01.05**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/050185**

(87) **WO 2019/134981 2019.07.11**

(71) Заявитель:
АС ИММЬОН СА (CH)

(72) Изобретатель:

**Середенина Тамара, Адольфссон
Оскар (CH)**

(74) Представитель:

**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Глухарёва А.О.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.,
Лыу Т.Н., Строкова О.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к области транзактивного ДНК-связывающего белка с молекулярной массой 43 кДа (TARDB или также TDP-43). Настоящее изобретение относится к TDP-43-специфическим связывающим молекулам, в частности к антителам к TDP-43 или их антигенсвязывающему фрагменту или их производному, и их применению. В настоящем изобретении предусмотрены средства и способы диагностики, предупреждения, облегчения и/или лечения нарушения и/или отклонения, связанного с неправильно свернутым TDP-43, в том числе без ограничения, лобно-височной деменции (FTD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной) и/или болезни Паркинсона (PD). В настоящем изобретении предусмотрены модифицированные конформационно-специфические антигенные пептиды и фрагменты пептидов, происходящие из белка TDP-43, и антитела, которые могут быть получены с помощью указанных пептидов или фрагментов, для применения в диагностике, профилактике, облегчении и/или лечении нарушений и/или отклонений, связанных с TDP-43.

A1

202091650

202091650

A1

НЕПРАВИЛЬНО СВЕРНУТЫЕ TDP-43-СВЯЗЫВАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

ОПИСАНИЕ

Область техники

Настоящее изобретение относится к области транзактивного ДНК-связывающего белка с молекулярной массой 43 кДа (TARDB или также TDP-43). Настоящее изобретение относится к TDP-43-специфическим связывающим молекулам, в частности, к антителам к TDP-43 или их антигенсвязывающему фрагменту или их производному, и их применению. В настоящем изобретении предусмотрены средства и способы диагностики, предупреждения, облегчения и/или лечения нарушения и/или отклонения, связанного с неправильно свернутым TDP-43, в том числе, без ограничения, лобно-височной деменции (FTD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной) и/или болезни Паркинсона (PD). В настоящем изобретении предусмотрены модифицированные конформационно-специфические антигенные пептиды и фрагменты пептидов, происходящие из белка TDP-43, и антитела, которые могут быть получены с помощью указанных пептидов или фрагментов, для применения в диагностике, профилактике, облегчении и/или лечении нарушений и/или отклонений, связанных с TDP-43.

Уровень техники

Ассоциированные с возрастом нарушения головного мозга, характеризующиеся патологической агрегацией белков в центральной нервной системе (ЦНС) (протеинопатиями) и в периферических органах, представляют собой одну из основных причин инвалидности и смертности в мире. Наиболее охарактеризованным белком, который образует внеклеточные агрегаты, является бета-амилоид при болезни Альцгеймера и родственных нарушениях. Другие ассоциированные с заболеванием, склонные к агрегации белки, приводящие к нейродегенерации, включают в себя, без ограничения, тау-белок, альфа-синуклеин (aSyn), хантингтин, слияние в саркоме (FUS), белки с дипептидными повторами (DPR), полученные путем нетрадиционной трансляции экспансии повтора C9orf72, супероксиддисмутаза 1 (SOD1) и TDP-43. Заболевания, включающие агрегаты TDP-43, как правило, указаны в виде протеинопатий TDP-43, в том числе, без ограничения, ALS и FTD.

1 I. Представление TDP-43

2 Транзактивный (TAR) ДНК-связывающий белок 43 кДа (TDP-43) представляет
3 собой белок из 414 аминокислот, кодируемый геном TARDBP на хромосоме 1p36.2
4 (ALS10). TARDBP состоит из шести экзонов (экзон 1 является некодирующим; экзоны 2-6
5 являются белок-кодирующими). TDP-43 принадлежит к семейству гетерогенных
6 рибонуклеиновых (hnRNP) РНК-связывающих белков (Wang et al., Trends in Molecular
7 Medicine Vol.14 No.11, 2008, 479-485; Lagier-Tourenne et al., Human Molecular Genetics,
8 2010, Vol. 19, Review Issue 1 R46-R64). TDP-43 содержит пять функциональных доменов
9 (Фиг. 1 в Warraich et al., The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 42 (2010)
10 1606–1609): два мотива распознавания РНК (RRM1 и RRM2), которые имеют две
11 высококонсервативные области гексамерного рибонуклеопротеина 2 (RNP2) и
12 октамерного рибонуклеопротеина 1 (RNP1), сигнал ядерного экспорта (NES) и сигнал
13 внутриядерной локализации (NLS), позволяющий ему перемещаться между ядром и
14 цитоплазмой, транспортирующей связанную мРНК, и богатый глицином домен на С-
15 конце, который опосредует белок-белковые взаимодействия. TDP-43 участвует во многих
16 аспектах процессинга РНК, в том числе транскрипции, сплайсинге, транспорте и
17 стабилизации (Buratti and Baralle, FEBS Journal 277 (2010) 2268–2281). Он представляет
18 собой высококонсервативный, повсеместно экспрессируемый белок со значительно
19 ауторегулируемым уровнем экспрессии, который непрерывно перемещается между ядром
20 и цитоплазмой, но преимущественно локализован в ядре. В 2006 г. TDP-43 был
21 идентифицирован в качестве белка, который накапливается в подавляющем большинстве
22 случаев лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD) с тау-негативными, убиквитин-
23 позитивными включениями (далее называемыми FTLD-TDP), и в большинстве случаев
24 амиотрофического латерального склероза (ALS) (Arai et al., Biochemical and Biophysical
25 Research Communications 351 (2006) 602–611; Neumann et al., Science 314, (2006), 130-133).

26 Тридцать восемь негативно-доминантных мутаций в TDP-43 были выявлены у
27 пациентов со спорадическим и семейным ALS, а также у пациентов с наследственной
28 FTD, в основном локализованные в богатом глицином домене (Фиг. 1; Lagier-Tourenne and
29 Cleveland, Cell 136, 2009, 1001-1004). TDP-43 по своей природе склонен к агрегации, как
30 показали анализы седиментации, и указанная склонность дополнительно увеличивается с
31 помощью некоторых ALS-ассоциированных мутаций TARDBP (Ticozzi et al., CNS Neurol.
32 Disord. Drug Targets. 2010, 9(3), 285-296.), связывающих агрегацию TDP-43 с клиническим
33 проявлением заболеваний.

1

2 **II. TDP-43 при нейродегенерации**

3 Агрегаты TDP-43 были идентифицированы во все большем числе
4 нейродегенеративных состояний (Lagier-Tourenne et al., Human Molecular Genetics, 2010,
5 Vol. 19, Review Issue 1 R46-R64), в том числе, без ограничения: лобно-височной деменции
6 (спорадической или семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без
7 него, с мутацией програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией
8 валозинсодержащего белка (VCP), связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной
9 дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с убиквитин-позитивными
10 включениями, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен,
11 болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза (спорадического ALS, с
12 мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни Альцгеймера (AD,
13 спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской деменции,
14 полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной атаксии 3 типа
15 (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и склероза гиппокампа
16 и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения, миопатии с тельцами
17 включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также болезни Педжета
18 (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной дистрофии с
19 вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT)
20 или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)).

21 Агрегированный TDP-43 из головного мозга пациентов демонстрирует ряд
22 аномальных модификаций, в том числе гиперфосфорилирование, убиквитинирование,
23 ацетилирование и C-терминальные фрагменты в результате протеолитического
24 расщепления (Arai et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 351 (2006)
25 602–611; Neumann et al., Science 314, (2006), 130-133; Neumann et al., Acta Neuropathol.
26 (2009) 117: 137–149; Hasegawa et al., (2008) Annals of Neurology Vol 64 No 1, 60–70; Cohen
27 et al., Nat Commun. 6: 5845, 2015). Другой характерной особенностью патологии TDP-43
28 является перераспределение и накопление TDP-43 от ядра к цитоплазме. Отличительными
29 признаками FTLTDP являются нейрональные и глиальные цитоплазматические
30 включения (NCI и GCI соответственно) и дистрофические нейриты (DN), которые
31 являются иммунореактивными по отношению к TDP-43, а также убиквитину и p62, но
32 отрицательными по отношению к другим белкам, связанных с нейродегенеративными
33 заболеваниями. Различия в морфологии включений и их распределении в тканях

1 ассоциированы со специфическими мутациями и/или клиническими проявлениями. К
2 настоящему времени четыре типа патологии TDP-43 описаны с помощью
3 гистологической классификации (Mackenzie and Neumann, J. Neurochem. (2016) 138 (Suppl.
4 1), 54-70). Случаи FTLD-TDP типа А характеризуются избыточным кратковременным DN
5 (дистрофическим невритом) и компактными овальными или серповидными NCI
6 (нейрональными цитоплазматическими включениями), преимущественно в слое II
7 неокортекса (Фиг. 2f в Mackenzie et al., 2016 J. Neurochem. 138 (Suppl. 1), 54–70). Случаи с
8 указанной патологией обычно присутствуют клинически с поведенческим вариантом
9 лобно-височной деменции (bvFTD) или небеглыми/аграмматическими вариантами
10 первичной прогрессирующей афазии (nfvPPA) и ассоциированы с мутациями програнулина
11 (GRN). Случаи типа В демонстрируют умеренное количество компактных или
12 гранулярных NCI как в поверхностных, так и в глубоких кортикальных слоях с
13 относительно небольшим количеством DN и NII (нейрональных внутриядерных
14 включений; Фиг. 2g в Mackenzie et al., 2016 J. Neurochem. 138 (Suppl. 1), 54–70). В
15 большинстве случаев с совместным появлением симптомов FTD и ALS обнаруживается
16 патология FTLD-TDP типа В. Случаи типа С характеризуются обилием длинных
17 извилистых нейритов, преимущественно в поверхностных кортикальных пластинках, с
18 небольшим количеством или отсутствием NCI (Фиг. 2j в Mackenzie et al., 2016 J.
19 Neurochem. 138 (Suppl. 1), 54–70). Указанная патология особенно обнаруживается в
20 случаях с семантическим вариантом первичной прогрессирующей афазии (svPPA). FTLD-
21 TDP типа D демонстрирует обильные лентиформные нейрональные внутриядерные
22 включения (NII) и короткие DN в неокортексе только с редкими NCI (Фиг. 2k в Mackenzie
23 et al., 2016 J. Neurochem. 138 (Suppl. 1), 54–70). Указанный паттерн патологии встречается
24 только в случаях с VCP в сочетании с миозитом с тельцами включения.

25 **III. TDP-43 при FTD**

26 Лобно-височная деменция (FTD) представляет собой клинический термин, который
27 охватывает широкий спектр нарушений, основанных на дегенерации лобных и височных
28 долей – патологического признака, называемого лобно-височной лобарной дегенерацией
29 (FTLD). FTD представляет собой вторую наиболее распространенную причину ранних
30 дегенеративных деменций в возрастной группе до 65 лет (Le Ber, Revue Neurologique 169
31 (2013) 811-819). FTD представлена несколькими синдромами, в том числе bvFTD, которая
32 характеризуется изменениями личности и поведения; семантической деменцией (SD) и
33 прогрессирующей небеглой афазией (PNFA), характеризующейся изменениями в речевой

1 функции; кортикобазальным синдромом (CBS), синдромом прогрессирующего
2 супрануклеарного паралича и заболеванием двигательных нейронов (FTD-MND),
3 характеризующимся нарушением движения. Диагностика указанных синдромов является
4 сложной и окончательное заключение может быть достигнуто только в результате
5 посмертного анализа тканей, основанного на иммуногистохимическом анализе с тем,
6 чтобы обнаружить агрегированный белок и описать пораженные области головного мозга.
7 Что касается патологических белковых включений, то приблизительно в 45% случаев
8 наблюдается патологическое накопление неправильно свернутого тау-белка, в 45%
9 случаев наблюдается патологический TDP-43 и в меньшей подгруппе имеются агрегаты
10 FUS и других белков.

11 **IV. TDP-43 при ALS**

12 Амиотрофический латеральный склероз (ALS) представляет собой
13 нейродегенеративное нарушение, характеризующееся преждевременной потерей верхних
14 и нижних двигательных нейронов. Прогрессирование ALS сопровождается летальным
15 параличом и дыхательной недостаточностью с течением заболевания от момента
16 постановки диагноза до смерти от 1 до 5 лет. В большинстве случаев спорадического ALS
17 невропатология характеризуется аномальными цитоплазматическими накоплениями TDP-
18 43 в нейронах и глие первичной двигательной коры, двигательных ядер ствола головного
19 мозга, спинного мозга и связанных с ними нервных путей из белого вещества. ALS с
20 деменцией включает накопление TDP-43 в экстрамоторном неокортексе и гиппокампе.
21 Роль фосфорилирования TDP-43 у пациентов с ALS была изучена с помощью антител,
22 которые специфически связываются с фосфорилированным TDP-43 в ядерных и
23 цитоплазматических включениях с аминокислотами S379, S403, S404, S409, S410 в
24 качестве основных сайтов фосфорилирования TDP-43 (Hasegawa et al., *Ann Neurol* 2008;
25 64: 60–70; Neumann et al., *Acta Neuropathol* (2009) 117: 137-149).

26 **V. TDP-43 при AD и других заболеваниях**

27 Патология TDP-43 встречается в головном мозге у 57% пациентов с болезнью
28 Альцгеймера (Josephs KA et al., *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 811-824; Josephs KA et al.,
29 *Acta Neuropathol.* 2014; 127(3): 441–450; McAleese et al., *Brain Pathol.* 2017 Jul; 27(4): 472-
30 479). Агрегация TDP-43 ассоциирована с возрастом пациентов и коррелирует с
31 ухудшением когнитивных функций, потерей памяти и медиальной височной атрофией при
32 AD. TDP-43-положительные пациенты в 10 раз чаще имеют когнитивные нарушения на

1 момент смерти по сравнению с пациентами с TDP-43-отрицательными субъектами. По-
2 видимому, при AD TDP-43 представляет собой вторичную или независимую патологию,
3 которая разделяет перекрывающееся распределение в головном мозге с бета-
4 амилоидными и тау-патологиями в медиальной височной доле. Патологический TDP-43
5 отвечает стереотипному паттерну прогрессирующего отложения, который был описан с
6 помощью так называемой схемы определения стадий TDP-43 при AD (TAD): первые
7 отложения TDP-43 в миндалинах (стадия I), за которыми следуют гиппокамп, лимбическая
8 область, височная область и, наконец, передний фронтостриатум (стадия V) (Josephs KA et
9 al., *Acta Neuropathol.* 2014;127(6): 811-824; Josephs KA et al., *Acta Neuropathol.* 2014;
10 127(3): 441-450).

11 **VI. Распространение TDP-43**

12 Последние данные подтверждают представление о распространении белков в
13 нейрональной ткани в отношении бета-амилоида, тау-белка, альфа-синуклеина и TDP-43 с
14 помощью прионоподобного механизма (Hasegawa et al., 2017), хотя исходные точки и
15 топографические схемы распространения принципиально отличаются для указанных
16 четырех белков (Brettschneider J et al., *Nature Rev. Neuroscience*, 2015, 109). Несмотря на
17 то, что начало и первые симптомы ALS значительно различаются у пациентов, общей
18 чертой прогрессирования заболевания является распространение патологии от области
19 первоначального очага к большинству нейронов. Непрерывное ухудшение симптомов
20 может быть объяснено этим прогрессирующим распространением патологии TDP-43.
21 Патология TDP-43 в головном мозге пациентов с ALS, по-видимому, распространяется в
22 процессе, состоящем из четырех этапов, и считается, что распространение происходит
23 транссинаптически через кортикфугальные аксональные проекции с использованием
24 антероградного аксонального транспорта (Brettschneider et al., *Ann Neurol.* 2013 July; 74(1):
25 20–38.).

26 В некоторых недавних сообщениях рассматривается распространение TDP-43 на
27 молекулярном уровне в различных моделях *in vitro*. Нерастворимые препараты TDP-43 из
28 головного мозга пациентов способны индуцировать образование внутриклеточных
29 агрегатов *in vitro* (Nonaka et al., *Cell Reports* 4 (2013), 124–134; Feiler et al., 2015; Porta et al.,
30 *Nat. Comm.* 2018). Кроме того, недавно было показано, что патологический TDP-43,
31 полученный от пациента, может привести к широко распространенному отложению
32 эндогенного TDP-43 после инокуляции у трансгенных мышей и мышей дикого типа (Porta
33 et al., *Nat. Comm.*, 2018). Кроме того, было показано, что внутриклеточные агрегаты TDP-

1 43 высвобождаются в ассоциации с экзосомой перед распространением в следующую
2 клетку (Nonaka et al., Cell Reports 4 (2013), 124–134)). Аналогичным образом экспрессия
3 TDP-43, трансдуцированного аденовирусом, приводит к цитоплазматическим агрегатам,
4 которые фосфорилируются, убиквитинируются и, что наиболее важно, выступают в
5 качестве затравок, инициирующих распространение от клетки к клетке (Ishii et al., PLoS
6 ONE 12 (6): e0179375, 2017).

7 VII. Предупреждение и лечение протеинопатий TDP-43

8 Агрегация TDP-43 и распространение патологии являются основными
9 отличительными признаками ALS и FTD – смертельных заболеваний, от которых в
10 настоящее время не существует лечения. Мутации в TDP-43 связаны с семейными
11 случаями ALS и FTD, представляющими причинную связь между неправильным
12 сворачиванием TDP-43 и прогрессированием заболевания. Следовательно, существует
13 необходимость в предупреждении и лечебной терапии, которая направлена на
14 предупреждение и/или замедление развития и распространения агрегатов TDP-43 при
15 заболеваниях с клиническими симптомами, ассоциированными с протеинопатиями TDP-
16 43.

17 Не ограничиваясь какой-либо гипотезой, настоящее изобретение было разработано
18 на основе предположения о том, что модифицированные конформационно-специфические
19 антигенные пептиды и фрагменты пептидов, происходящие из белка TDP-43, или весь
20 белок TDP-43, и антитела, которые могут быть получены или получены с помощью
21 указанных пептидов или фрагментов или всего белка TDP-43, блокируют распространение
22 TDP-43 от клетки к клетке и/или дезагрегируют агрегаты TDP-43 и/или ингибируют
23 агрегацию белка TDP-43 или его фрагментов. Связывающие молекулы по настоящему
24 изобретению, в частности полипептиды, более конкретно антитела или их
25 антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с неправильно свернутым
26 TDP-43, в частности, с цитоплазматическим и внеклеточным неправильно свернутым
27 TDP-43. В соответствии с одним вариантом осуществления связывающие молекулы по
28 настоящему изобретению, в частности, полипептиды, более конкретно антитела или их
29 антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с цитоплазматическим
30 неправильно уложенным TDP-43.

31 В соответствии с одним вариантом осуществления связывающие молекулы по
32 настоящему изобретению, в частности, полипептиды, более конкретно антитела или их

1 антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с внеклеточным
2 неправильно уложенным TDP-43.

3

4 **VIII. Диагностика протеинопатий TDP-43**

5 Диагноз FTD, основанный на клинических проявлениях, является недостаточным,
6 поскольку клиническая картина может перекрываться с другими заболеваниями, в
7 частности, на более ранних стадиях. Таким образом, разработка чувствительных и
8 специфических биомаркеров, позволяющих дифференцировать типы патологии в спектре
9 FTD, является актуальной задачей. Такие средства позволят лучше обнаружить и понять
10 специфический тип патологии, вызывающей нейродегенерацию. В конечном итоге это
11 приведет к разработке диагностических биомаркеров, обеспечивающих более
12 эффективный и точный отбор пациентов для лонгитюдного мониторинга в клинических
13 исследованиях, что будет способствовать разработке новых лекарственных препаратов
14 для лечения протеинопатий TDP-43.

15 Ряд подходов направлен на разработку биохимических биомаркеров для
16 различения различных типов патологии FTD. Разработка антител против различных
17 конформаций TDP-43 может позволить получение более чувствительных и
18 специфических диагностических средств. Параллельно с биохимическими биомаркерами
19 разработка визуализирующих биомаркеров может обеспечить раннее и специфическое
20 выявление патологии при протеинопатиях TDP-43. Способность визуализировать
21 отложение TDP-43 в головном мозге может быть существенным достижением для
22 диагностики и разработки лекарственных препаратов для лечения протеинопатий TDP-43.
23 Использование проницаемых для клеток фрагментов антител позволит такое
24 обнаружение.

25 Наиболее раннее событие при нейродегенеративных заболеваниях, основанное на
26 неправильной укладке различных белков, представляет собой приобретение
27 альтернативной конформации, которая делает белок токсичным. Кроме того, указанная
28 неправильно свернутая конформация может приводить к самораспространению в
29 результате рекрутинга эндогенного нормального белка в неправильно свернутую
30 конформацию в качестве механистической основы для наблюдаемого распространения
31 через пораженную ткань. Следовательно, нацеливание на неправильно уложенную
32 конформацию белковой мишени предусматривает очень точный терапевтический и
33 диагностический подход.

1 Для разработки антител против различных конформационных состояний данного
2 белка были разработаны надмолекулярные антигенные конструкции, в которых
3 конформация представленного антигена контролировалась для повышения
4 конформационно-специфических антител против данной мишени в специфическом
5 конформационном состоянии (WO2012/055933 и WO2012/020124). Конформационно-
6 специфические антитела обладают многими преимуществами, поскольку они могут
7 различать ассоциированную с болезнью и доброкачественную эндогенную конформацию
8 указанных белков. Указанный подход дает много преимуществ в терапевтическом
9 применении, поскольку такие антитела с меньшей вероятностью будут адсорбироваться
10 нормальной конформацией белков при одновременном воздействии на их неправильно
11 уложенную изоформу, ассоциированную с заболеванием. Аналогично указанному
12 диагностическому применению, такие антитела распознают только структурное состояние
13 белка и, следовательно, обнаруживают структуру, которая, скорее всего, коррелирует с
14 заболеванием, что имеет первостепенное значение для развития наиболее чувствительной
15 и специфической диагностики.

16 **IX. Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

17 В заявке на патент WO 2008/151055 раскрыты способы и материалы для
18 применения полипептидов TDP-43 и/или продуктов расщепления полипептидов TDP-43
19 (например, продуктов расщепления полипептида TDP-43 с молекулярной массой 25 кДа и
20 35 кДа) в биологической жидкости для определения того имеет или не имеет
21 молокопитающее нейродегенеративное заболевание.

22 В заявке на патент WO 2013/061163 раскрыты молекулы, специфически связывающиеся с
23 TDP-43, в том числе полипептиды, такие как антитела человека, а также их фрагменты,
24 производные и варианты.

25 **Сущность изобретения**

26 Настоящее изобретение относится к связывающим молекулам, в частности,
27 антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически распознают
28 неправильно свернутый TDP-43. В соответствии с предпочтительным вариантом
29 осуществления настоящего изобретения связывающие молекулы, в частности, антитела
30 или их антигенсвязывающие фрагменты, не связывают физиологически функциональный
31 TDP-43. В рамках настоящего изобретения неправильно свернутый TDP-43 включает в
32 себя неправильно свернутый мономерный и/или неправильно свернутый олигомерный

1 и/или неправильно свернутый агрегированный и/или посттрансляционно
2 модифицированный и/или неправильно свернутый усеченный TDP-43. Таким образом,
3 настоящее изобретение относится к связывающим молекулам, в частности, антителам или
4 их антигенсвязывающим фрагментам, которые специфически распознают неправильно
5 свернутый TDP-43, при этом неправильно свернутый TDP-43 представляет собой
6 олигомерный и/или агрегированный и/или посттрансляционно модифицированный TDP-
7 43, при этом связывающие молекулы, в частности, антитела или их антигенсвязывающие
8 фрагменты, не связывают физиологически функциональный TDP-43.

9 Неправильно свернутые TDP-43-специфические связывающие молекулы по
10 настоящему изобретению, в частности, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты,
11 блокируют распространение TDP-43 от клетки к клетке и/или дезагрегируют агрегаты
12 TDP-43 и/или ингибируют агрегацию белка TDP-43 или его фрагментов.

13 В частности, неправильно свернутые TDP-43-специфические связывающие
14 молекулы по настоящему изобретению, в частности, антитела или их
15 антигенсвязывающие фрагменты, блокируют распространение TDP-43 от клетки к клетке.

16 В соответствии с одним вариантом осуществления неправильно свернутые
17 молекулы TDP-43-специфического связывания по изобретению, в частности, антитела или
18 их антигенсвязывающие фрагменты, дезагрегируют агрегаты TDP-43.

19 В соответствии с одним вариантом осуществления неправильно свернутые TDP-43-
20 специфические связывающие молекулы по настоящему изобретению, в частности,
21 антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, ингибируют агрегацию белка TDP-43
22 или его фрагментов.

23 В настоящем изобретении связывающие молекулы, в частности, антитела или их
24 антигенсвязывающие фрагменты, специфически распознают неправильно свернутый TDP-
25 43. Связывающие молекулы по настоящему изобретению включают полипептиды и/или
26 антитела и/или их антигенсвязывающие фрагменты, специфические в отношении/для
27 белка TDP-43. Термин «специфически распознавать неправильно свернутый TDP-43»
28 означает, что связывающие молекулы по настоящему изобретению, как правило, и в
29 целом, связываются с неправильно свернутым TDP-43, в частности, с эпитопом в TDP-43,
30 в частности с эпитопом, подверженному воздействию/доступному в одной или нескольких
31 патологических конформациях белка TDP-43 с большей аффинностью, чем для других
32 эпитопов, в частности эпитопов, обнаруженных в физиологически функциональном TDP-
33 43. Связывающие молекулы по настоящему изобретению, в частности, полипептиды,
34 более конкретно антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые

1 специфически связываются с неправильно свернутым TDP-43, специфически связываются
2 с неправильно свернутым мономерным и/или неправильно свернутым агрегированным
3 и/или неправильно свернутым посттрансляционно модифицированным TDP-43.
4 Связывающие молекулы по настоящему изобретению, в частности, полипептиды, более
5 конкретно антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с
6 неправильно свернутым TDP-43, в частности, с цитоплазматическим TDP-43, в частности,
7 с внеклеточным неправильно свернутым TDP-43, в частности, с цитоплазматическим и
8 внеклеточным неправильно свернутым TDP-43. В соответствии с одним вариантом
9 осуществления настоящего изобретения связывающие молекулы, в частности, антитела
10 или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с неправильно
11 свернутым TDP-43, в том числе неправильно свернутым мономерным, олигомерным,
12 агрегированным и посттрансляционно модифицированным TDP-43, каждый из которых
13 может содержать полноразмерный и/или усеченный TDP-43. В соответствии с одним
14 вариантом осуществления связывающие молекулы, в частности, антитела или их
15 антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с неправильно свернутым
16 мономерным TDP-43. В соответствии с одним вариантом осуществления связывающие
17 молекулы, в частности, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически
18 связываются с неправильно свернутым олигомерным TDP-43. В соответствии с одним
19 вариантом осуществления связывающие молекулы, в частности, антитела или их
20 антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с неправильно свернутым
21 агрегированным TDP-43. В соответствии с одним вариантом осуществления связывающие
22 молекулы, в частности, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически
23 связываются с неправильно свернутым посттрансляционно модифицированным TDP-43. В
24 соответствии с предпочтительным вариантом осуществления полноразмерный TDP-43
25 человека содержит, предпочтительно имеет последовательность SEQ ID NO: 1. В
26 соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего
27 изобретения связывающие молекулы, в частности, антитела или их антигенсвязывающие
28 фрагменты, специфически связываются с эпитопом в полноразмерном и/или усеченном
29 TDP-43, при этом эпитоп состоит из остатков 215-222 (SEQ ID NO: 5) полноразмерного
30 TDP-43 человека, имеющего последовательность SEQ ID NO: 1. Соответственно,
31 связывающие молекулы, в частности, антитела или их антигенсвязывающие фрагменты,
32 предпочтительно специфически связываются с пептидом, содержащим остатки 215-222
33 (SEQ ID NO: 5) полноразмерного TDP-43 человека, имеющего последовательность SEQ
34 ID NO: 1, предпочтительно состоящим из них.

1 В рамках настоящего изобретения связывающие молекулы, в частности, антитела
2 или их антигенсвязывающие фрагменты, специфически связываются с неправильно
3 свернутым внеклеточным TDP-43. В соответствии с некоторыми вариантами
4 осуществления связывающие молекулы, в частности, антитела или их
5 антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению, специфически
6 связываются с неправильно свернутым цитоплазматическим TDP-43.

7 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело
8 представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления
9 антитело представляет собой мышинное, муринизированное, человеческое,
10 гуманизированное или химерное антитело.

11 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его
12 антигенсвязывающий фрагмент или его производное, имеющие иммунологическую
13 характеристику связывания антитела, описанного в данном документе, представляют
14 собой антитело, имеющее переменные области VL и/или VH аминокислотных
15 последовательностей, изложенных в SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 30 и
16 SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 80, SEQ ID
17 NO: 90 и SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 130 и SEQ ID
18 NO: 140, SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 180, SEQ ID
19 NO: 190 и SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 210 и SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 230 и SEQ ID
20 NO: 232, SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 238 и SEQ ID NO: 240, SEQ ID
21 NO: 242 и SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 246 и SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 250 и SEQ ID
22 NO: 252, SEQ ID NO: 254 и SEQ ID NO: 256 или SEQ ID NO: 258 и SEQ ID NO: 260
23 соответственно. В приведенных выше последовательностях SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50,
24 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 и 160 содержат хвостовую последовательность в
25 виде части последовательности VH/VL. Часть указанных последовательностей,
26 соответствующая хвостовой последовательности, приводится в перечне
27 последовательностей, в частности, хвостовая последовательность, содержащаяся в SEQ ID
28 NO: 10, представлена в SEQ ID NO: 18, хвостовая последовательность, содержащаяся в
29 SEQ ID NO: 20, представлена в SEQ ID NO: 28 и т.д. Специалисту в данной области
30 техники известно, что С-концевая хвостовая последовательность FR4 в
31 последовательностях VH/VL иногда рассматривается в виде части последовательности
32 VH или VL соответственно, в то время в других случаях она не считается его частью. В
33 настоящем изобретении обе версии предусмотрены для некоторых антител, поэтому
34 предпочтительной является последовательность VH/VL без хвоста. В приведенной ниже

1 Табл. 1 представлен обзор предусмотренных последовательностей VH и VL антител по
2 настоящему изобретению.

3

4 **Таблица 1:**

Название антитела	Клон гибридомы	VL с хвостом	VL без хвоста	VH с хвостом	VH без хвоста
ACI-7062-401A2-Ab2	401A2C6	10	230	20	232
ACI-7062-412A7-Ab1	412A7B7	30	234	40	236
ACI-7062-406E3-Ab1	406E3D5	50	238	60	240
ACI-7062-404D6-Ab2	404D6E11	70	242	80	244
ACI-7062-410H3-Ab1	410H3B9	90	246	100	248
ACI-7062-414A5-Ab1	414A5D2	110	250	120	252
ACI-7062-412E12-Ab1	412E12A2	130	254	140	256
ACI-7062-416A11-Ab1	416A11B3	150	258	160	260
ACI-7062-406E3-Ab2	406E3G10		170		180
ACI-7062-415C4-Ab1	415C4C6		190		200
ACI-7062-415H10-Ab2	415H10B7		210		220

5

6 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

7 а) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
8 под SEQ ID NO: 10, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
9 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

- 1 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10;
- 3 b) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 30, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
5 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
6 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30;
- 8 c) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 50, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
10 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
11 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50;
- 13 d) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 70, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
15 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
16 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 70;
- 18 e) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 90, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
20 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
21 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90;
- 23 f) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 110, или вариабельную область легкой цепи (VL),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110;
- 28 g) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 130, или вариабельную область легкой цепи (VL),
30 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

- 1 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130;
- 3 h) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 150, или вариабельную область легкой цепи (VL),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
6 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150;
- 8 i) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 170, или вариабельную область легкой цепи (VL),
10 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
11 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170;
- 13 j) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 190, или вариабельную область легкой цепи (VL),
15 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
16 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190;
- 18 k) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 210, или вариабельную область легкой цепи (VL),
20 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
21 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210;
- 23 l) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 230, или вариабельную область легкой цепи (VL),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 230;
- 28 m) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 234, или вариабельную область легкой цепи (VL),
30 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

- 1 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234;
- 3 n) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 238, или вариабельную область легкой цепи (VL),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
6 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 238;
- 8 o) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 242, или вариабельную область легкой цепи (VL),
10 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
11 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242;
- 13 p) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 246, или вариабельную область легкой цепи (VL),
15 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
16 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 246;
- 18 q) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 250, или вариабельную область легкой цепи (VL),
20 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
21 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 250;
- 23 r) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 254, или вариабельную область легкой цепи (VL),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 254;
28 или
- 29 s) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 258, или вариабельную область легкой цепи (VL),
31 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

1 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258.

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

4 а) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
5 под SEQ ID NO: 20, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
6 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
7 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
8 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20;

9 б) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
10 под SEQ ID NO: 40, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
11 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
12 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
13 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40;

14 в) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
15 под SEQ ID NO: 60, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
16 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
17 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
18 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60;

19 д) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
20 под SEQ ID NO: 80, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
21 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
22 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
23 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 80;

24 е) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 100, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
26 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
27 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
28 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100;

29 ф) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 120, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
31 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

- 1 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
2 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120;
- 3 g) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 140, или переменную область тяжелой цепи (VH),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
6 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
7 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140;
- 8 h) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
9 последовательность под SEQ ID NO:160, или переменную область
10 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
11 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
12 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
13 под SEQ ID NO: 160;
- 14 i) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
15 последовательность под SEQ ID NO:180, или переменную область
16 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
17 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
18 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
19 под SEQ ID NO: 180;
- 20 j) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
21 последовательность под SEQ ID NO:200, или переменную область
22 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
23 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
24 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
25 под SEQ ID NO: 200;
- 26 k) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
27 последовательность под SEQ ID NO:220, или переменную область
28 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
29 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
30 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
31 под SEQ ID NO: 220;

- 1 l) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
2 последовательность под SEQ ID NO:232, или переменную область
3 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
4 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
5 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
6 под SEQ ID NO: 232;
- 7 m) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
8 последовательность под SEQ ID NO:236, или переменную область
9 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
10 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
11 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
12 под SEQ ID NO: 236;
- 13 n) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
14 последовательность под SEQ ID NO:240, или переменную область
15 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
16 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
17 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
18 под SEQ ID NO: 240;
- 19 o) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
20 последовательность под SEQ ID NO:244, или переменную область
21 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
22 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
23 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
24 под SEQ ID NO: 244;
- 25 p) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
26 последовательность под SEQ ID NO:248, или переменную область
27 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
28 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
29 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
30 под SEQ ID NO: 248;

1 q) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
2 последовательность под SEQ ID NO:252, или переменную область
3 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
4 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
5 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
6 под SEQ ID NO: 252;

7 r) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
8 последовательность под SEQ ID NO:256, или переменную область
9 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
10 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
11 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
12 под SEQ ID NO: 256; или

13 s) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
14 последовательность под SEQ ID NO:260, или переменную область
15 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
16 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
17 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
18 под SEQ ID NO: 260.

19 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

20 a) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
21 под SEQ ID NO: 10, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
22 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
23 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
24 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10, и
25 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
26 под SEQ ID NO: 20, или переменную область тяжелой цепи (VH),
27 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
28 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
29 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20;

30 b) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
31 под SEQ ID NO: 30, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
32 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

1 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30, и
3 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 40, или переменную область тяжелой цепи (VH),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
6 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40;

8 c) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 50, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
10 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
11 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50, и
13 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 60, или переменную область тяжелой цепи (VH),
15 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
16 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60;

18 d) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 70, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
20 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
21 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 70, и
23 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 80, или переменную область тяжелой цепи (VH),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 80;

28 e) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 90, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
30 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
31 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
32 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90, и

1 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 100, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
3 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
4 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100;

6 f) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 110, или вариабельную область легкой цепи (VL),
8 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
9 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110, и
11 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 120, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120;

16 g) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
17 под SEQ ID NO: 130, или вариабельную область легкой цепи (VL),
18 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
19 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
20 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130, и
21 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 140, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
23 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
24 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
25 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140;

26 h) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
27 под SEQ ID NO: 150, или вариабельную область легкой цепи (VL),
28 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
29 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
30 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150, и
31 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
32 под SEQ ID NO: 160, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),

1 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
2 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
3 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 160;

4 i) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
5 под SEQ ID NO: 170, или вариабельную область легкой цепи (VL),
6 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
7 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
8 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170, и
9 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
10 под SEQ ID NO: 180, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
11 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
12 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
13 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180;

14 j) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
15 под SEQ ID NO: 190, или вариабельную область легкой цепи (VL),
16 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
17 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
18 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190, и
19 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
20 под SEQ ID NO: 200, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
21 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
22 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
23 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 200;

24 k) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 210, или вариабельную область легкой цепи (VL),
26 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
27 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
28 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210, и
29 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 220, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
31 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

1 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220;

3 l) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 230, или вариабельную область легкой цепи (VL),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
6 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 230, и
8 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 232, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
10 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
11 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232;

13 m) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 234, или вариабельную область легкой цепи (VL),
15 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
16 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234, и
18 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 236, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
20 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
21 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 236;

23 n) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 238, или вариабельную область легкой цепи (VL),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 238, и
28 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 240, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
30 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
31 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
32 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240;

- 1 о) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 242, или вариабельную область легкой цепи (VL),
3 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
4 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242, и
6 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 244, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
8 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
9 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 244;
- 11 р) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 246, или вариабельную область легкой цепи (VL),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 246, и
16 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
17 под SEQ ID NO: 248, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
18 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
19 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
20 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 248;
- 21 қ) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 250, или вариабельную область легкой цепи (VL),
23 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
24 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
25 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 250, и
26 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
27 под SEQ ID NO: 252, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
28 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
29 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
30 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 252;
- 31 г) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
32 под SEQ ID NO: 254, или вариабельную область легкой цепи (VL),

1 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
2 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
3 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 254, и
4 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
5 под SEQ ID NO: 256, или переменную область тяжелой цепи (VH),
6 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
7 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
8 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 256;
9 или

10 s) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
11 под SEQ ID NO: 258, или переменную область легкой цепи (VL),
12 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
13 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
14 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258, и
15 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
16 под SEQ ID NO: 260, или переменную область тяжелой цепи (VH),
17 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
18 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
19 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260.

20 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

21 a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
22 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
23 SEQ ID NO: 14; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
24 последовательность под SEQ ID NO: 16, или VL-CDR1, содержащую
25 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
26 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
27 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
28 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
29 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 14; и VL-CDR3,
30 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
31 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
32 SEQ ID NO: 16; или

- 1 b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 34; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 36, или VL-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
6 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
7 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
8 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
9 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 34; и VL-CDR3,
10 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
11 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
12 SEQ ID NO: 36; или
- 13 c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
14 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
15 SEQ ID NO: 54; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
16 последовательность под SEQ ID NO: 56, или VL-CDR1, содержащую
17 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
18 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
19 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
20 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
21 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 54; и VL-CDR3,
22 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
23 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
24 SEQ ID NO: 56; или
- 25 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
26 NO: 72; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
27 SEQ ID NO: 74; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
28 последовательность под SEQ ID NO: 76, или VL-CDR1, содержащую
29 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
30 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
31 NO: 72; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
32 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
33 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 74; и VL-CDR3,

1 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
2 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
3 SEQ ID NO: 76; или

4 e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 94; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 96, или VL-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
9 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
10 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
11 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
12 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 94; и VL-CDR3,
13 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
14 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
15 SEQ ID NO: 96; или

16 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
17 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
18 SEQ ID NO: 114; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
19 последовательность под SEQ ID NO: 116, или VL-CDR1, содержащую
20 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
21 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
22 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
23 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
24 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 114; и VL-CDR3,
25 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
26 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
27 SEQ ID NO: 116; или

28 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
29 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
30 SEQ ID NO: 134; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
31 последовательность под SEQ ID NO: 136, или VL-CDR1, содержащую
32 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,

1 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
2 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
3 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
4 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 134; и VL-CDR3,
5 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
6 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
7 SEQ ID NO: 136;

8 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
9 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
10 SEQ ID NO: 154; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
11 последовательность под SEQ ID NO: 156, или VL-CDR1, содержащую
12 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
13 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
14 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
15 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
16 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 154; и VL-CDR3,
17 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
18 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
19 SEQ ID NO: 156;

20 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
21 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
22 SEQ ID NO: 174; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
23 последовательность под SEQ ID NO: 176, или VL-CDR1, содержащую
24 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
25 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
26 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
27 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
28 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 174; и VL-CDR3,
29 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
30 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
31 SEQ ID NO: 176;

1 j) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 194; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 196, или VL-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
6 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
7 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
8 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
9 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 194; и VL-CDR3,
10 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
11 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
12 SEQ ID NO: 196; или

13 k) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
14 NO: 212; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
15 SEQ ID NO: 214; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
16 последовательность под SEQ ID NO: 216, или VL-CDR1, содержащую
17 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
18 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
19 NO: 212; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
20 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
21 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 214; и VL-CDR3,
22 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
23 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
24 SEQ ID NO: 216.

25 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

26 a) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
27 NO: 22; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
28 SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
29 последовательность под SEQ ID NO: 26, или VH-CDR1, содержащую
30 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
31 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
32 NO: 22; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
33 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность

1 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3,
2 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
3 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
4 SEQ ID NO: 26; или

5 b) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
6 NO: 42; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
7 SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
8 последовательность под SEQ ID NO: 46, или VH-CDR1, содержащую
9 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
10 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
11 NO: 42; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
12 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
13 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3,
14 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
15 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
16 SEQ ID NO: 46; или

17 c) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
18 NO: 62; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
19 SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
20 последовательность под SEQ ID NO: 66, или VH-CDR1, содержащую
21 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
22 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
23 NO: 62; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
24 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
25 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3,
26 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
27 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
28 SEQ ID NO: 66; или

29 d) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
30 NO: 82; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
31 SEQ ID NO: 84; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
32 последовательность под SEQ ID NO: 86, или VH-CDR1, содержащую

1 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
2 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
3 NO: 82; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
4 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
5 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 84; и VH-CDR3,
6 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
7 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
8 SEQ ID NO: 86; или

9 е) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
10 NO: 102; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
11 SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
12 последовательность под SEQ ID NO: 106, или VH-CDR1, содержащую
13 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
14 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
15 NO: 102; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
16 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
17 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3,
18 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
19 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
20 SEQ ID NO: 106; или

21 f) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
22 NO: 122; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
23 SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
24 последовательность под SEQ ID NO: 126, или VH-CDR1, содержащую
25 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
26 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
27 NO: 122; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
28 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
29 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3,
30 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
31 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
32 SEQ ID NO: 126; или

- 1 g) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 142; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 146, или VH-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
6 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
7 NO: 142; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
8 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
9 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3,
10 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
11 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
12 SEQ ID NO: 146;
- 13 h) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
14 NO: 162; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
15 SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
16 последовательность под SEQ ID NO: 166, или VH-CDR1, содержащую
17 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
18 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
19 NO: 162; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
20 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
21 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3,
22 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
23 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
24 SEQ ID NO: 166;
- 25 i) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
26 NO: 182; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
27 SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
28 последовательность под SEQ ID NO: 186, или VH-CDR1, содержащую
29 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
30 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
31 NO: 182; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
32 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
33 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3,

1 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
2 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
3 SEQ ID NO: 186;

4 j) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 202; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 206, или VH-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
9 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
10 NO: 202; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
11 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
12 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3,
13 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
14 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
15 SEQ ID NO: 206; или

16 k) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
17 NO: 222; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
18 SEQ ID NO: 224; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
19 последовательность под SEQ ID NO: 226, или VH-CDR1, содержащую
20 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
21 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
22 NO: 222; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
23 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
24 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 224; и VH-CDR3,
25 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
26 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
27 SEQ ID NO: 226.

28 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

29 a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
30 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
31 SEQ ID NO: 14; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
32 последовательность под SEQ ID NO: 16; VH-CDR1, содержащую
33 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22; VH-CDR2,

- 1 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24; и
2 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
3 NO: 26; или
- 4 b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 34; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 36; VH-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42; VH-CDR2,
9 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44; и
10 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
11 NO: 46; или
- 12 c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
13 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
14 SEQ ID NO: 54; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
15 последовательность под SEQ ID NO: 56; VH-CDR1, содержащую
16 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 62; VH-CDR2,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64; и
18 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
19 NO: 66; или
- 20 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
21 NO: 72; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
22 SEQ ID NO: 74; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
23 последовательность под SEQ ID NO: 76; VH-CDR1, содержащую
24 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82; VH-CDR2,
25 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84; и
26 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
27 NO: 86; или
- 28 e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
29 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
30 SEQ ID NO: 94; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
31 последовательность под SEQ ID NO: 96; VH-CDR1, содержащую
32 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102; VH-CDR2,

- 1 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 104; и
2 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
3 NO: 106; или
- 4 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 114; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 116; VH-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122; VH-CDR2,
9 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124; и
10 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
11 NO: 126; или
- 12 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
13 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
14 SEQ ID NO: 134; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
15 последовательность под SEQ ID NO: 136; VH-CDR1, содержащую
16 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142; VH-CDR2,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144; и
18 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
19 NO: 146;
- 20 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
21 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
22 SEQ ID NO: 154; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
23 последовательность под SEQ ID NO: 156; VH-CDR1, содержащую
24 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162; VH-CDR2,
25 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164; и
26 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
27 NO: 166;
- 28 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
29 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
30 SEQ ID NO: 174; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
31 последовательность под SEQ ID NO: 176; VH-CDR1, содержащую
32 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182; VH-CDR2,

1 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 184; и
2 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
3 NO: 186;

4 j) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 194; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 196; VH-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202; VH-CDR2,
9 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204; и
10 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
11 NO: 206; или

12 k) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
13 NO: 212; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
14 SEQ ID NO: 214; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
15 последовательность под SEQ ID NO: 216; VH-CDR1, содержащую
16 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 222; VH-CDR2,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 224; и
18 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
19 NO: 226.

20
21 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит:

22 a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
23 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
24 отношению к SEQ ID NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
25 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
26 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 14; VL-
27 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
28 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
29 отношению к SEQ ID NO: 16; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
30 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
31 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 22; VH-
32 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
33 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по

1 отношении к SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
2 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
3 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 26; или

4 b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
5 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
6 отношению к SEQ ID NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
7 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
8 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 34; VL-
9 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
10 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
11 отношению к SEQ ID NO: 36; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
12 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
13 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 42; VH-
14 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
15 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
16 отношению к SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
17 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
18 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 46; или

19 c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
20 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
21 отношению к SEQ ID NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
22 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
23 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 54; VL-
24 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
25 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
26 отношению к SEQ ID NO: 56; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
27 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
28 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 62; VH-
29 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
30 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
31 отношению к SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
32 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
33 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 66; или

- 1 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
2 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
3 отношению к SEQ ID NO: 72; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
4 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
5 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 74; VL-
6 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
7 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
8 отношению к SEQ ID NO: 76; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
9 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
10 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 82; VH-
11 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
12 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
13 отношению к SEQ ID NO: 84; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
14 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
15 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 86; или
- 16 e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
17 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
18 отношению к SEQ ID NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
19 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
20 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 94; VL-
21 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
22 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
23 отношению к SEQ ID NO: 96; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
24 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
25 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 102; VH-
26 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
27 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
28 отношению к SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
29 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
30 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 106; или
- 31 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
32 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
33 отношению к SEQ ID NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную

1 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
2 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 114; VL-
3 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
4 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
5 отношению к SEQ ID NO: 116; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
6 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
7 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 122; VH-
8 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
9 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
10 отношению к SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
11 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
12 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 126; или

13 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
14 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
15 отношению к SEQ ID NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
16 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
17 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 134; VL-
18 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
19 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
20 отношению к SEQ ID NO: 136; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
21 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
22 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 142; VH-
23 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
24 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
25 отношению к SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
26 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
27 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 146;

28 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
29 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
30 отношению к SEQ ID NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
31 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
32 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 154; VL-
33 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по

1 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
2 отношению к SEQ ID NO: 156; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
3 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
4 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 162; VH-
5 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
6 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
7 отношению к SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
8 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
9 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 166;

10 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
11 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
12 отношению к SEQ ID NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
13 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
14 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 174; VL-
15 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
16 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
17 отношению к SEQ ID NO: 176; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
18 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
19 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 182; VH-
20 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
21 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
22 отношению к SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
23 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
24 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 186;

25 j) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
26 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
27 отношению к SEQ ID NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
28 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
29 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 194; VL-
30 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
31 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
32 отношению к SEQ ID NO: 196; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
33 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%

1 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 202; VH-
2 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
3 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
4 отношению к SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
5 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
6 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 206; или

7 k) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
8 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
9 отношению к SEQ ID NO: 212; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
10 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
11 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 214; VL-
12 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
13 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
14 отношению к SEQ ID NO: 216; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
15 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
16 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 222; VH-
17 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
18 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
19 отношению к SEQ ID NO: 224; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
20 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
21 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 226.

22 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
23 содержит:

24 а) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 10, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
26 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
27 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
28 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10;

29 б) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 30, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
31 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
32 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
33 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30;

- 1 c) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 50, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
3 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
4 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50;
- 6 d) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 90, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
8 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
9 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90;
- 11 e) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 110, или вариабельную область легкой цепи (VL),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110;
- 16 f) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
17 под SEQ ID NO: 130, или вариабельную область легкой цепи (VL),
18 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
19 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
20 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130;
- 21 g) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 150, или вариабельную область легкой цепи (VL),
23 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
24 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
25 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150;
- 26 h) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
27 под SEQ ID NO: 170, или вариабельную область легкой цепи (VL),
28 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
29 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
30 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170;

- 1 i) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 190, или вариабельную область легкой цепи (VL),
3 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
4 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190;
- 6 j) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 230, или вариабельную область легкой цепи (VL),
8 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
9 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 230;
- 11 k) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 234, или вариабельную область легкой цепи (VL),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234;
- 16 l) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
17 под SEQ ID NO: 238, или вариабельную область легкой цепи (VL),
18 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
19 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
20 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 238;
- 21 m) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 246, или вариабельную область легкой цепи (VL),
23 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
24 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
25 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 246;
- 26 n) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
27 под SEQ ID NO: 250, или вариабельную область легкой цепи (VL),
28 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
29 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
30 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 250;

- 1 о) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 254, или вариабельную область легкой цепи (VL),
3 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
4 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 254;
6 или
- 7 р) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
8 под SEQ ID NO: 258, или вариабельную область легкой цепи (VL),
9 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
10 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
11 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258.

12 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
13 содержит:

- 14 а) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
15 под SEQ ID NO: 20, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
16 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
17 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
18 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20;
- 19 б) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
20 под SEQ ID NO: 40, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
21 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
22 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
23 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40;
- 24 в) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 60, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
26 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
27 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
28 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60;
- 29 д) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 100, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
31 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

- 1 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
2 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100;
- 3 e) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 120, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
5 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
6 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
7 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120;
- 8 f) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 140, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
10 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
11 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
12 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140;
- 13 g) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую
14 последовательностью под SEQ ID NO:160, или вариабельную область
15 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
16 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
17 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
18 под SEQ ID NO: 160;
- 19 h) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую
20 последовательностью под SEQ ID NO:180, или вариабельную область
21 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
22 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
23 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
24 под SEQ ID NO: 180;
- 25 i) вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую
26 последовательностью под SEQ ID NO:200, или вариабельную область
27 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
28 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
29 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
30 под SEQ ID NO: 200;

- 1 j) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
2 последовательность под SEQ ID NO:232, или переменную область
3 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
4 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
5 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
6 под SEQ ID NO: 232;
- 7 k) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
8 последовательность под SEQ ID NO:236, или переменную область
9 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
10 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
11 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
12 под SEQ ID NO: 236;
- 13 l) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
14 последовательность под SEQ ID NO:240, или переменную область
15 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
16 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
17 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
18 под SEQ ID NO: 240;
- 19 m) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
20 последовательность под SEQ ID NO:248, или переменную область
21 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
22 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
23 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
24 под SEQ ID NO: 248;
- 25 n) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
26 последовательность под SEQ ID NO:252, или переменную область
27 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
28 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
29 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
30 под SEQ ID NO: 252;

1 о) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
2 последовательность под SEQ ID NO:256, или переменную область
3 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
4 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
5 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
6 под SEQ ID NO: 256; или

7 р) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую
8 последовательность под SEQ ID NO:260, или переменную область
9 тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%,
10 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность
11 последовательности по отношению к аминокислотной последовательности
12 под SEQ ID NO: 260.

13 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
14 содержит:

15 а) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
16 под SEQ ID NO: 10, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
17 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
18 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
19 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10, и
20 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
21 под SEQ ID NO: 20, или переменную область тяжелой цепи (VH),
22 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,
23 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности
24 по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20;

25 б) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
26 под SEQ ID NO: 30, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую
27 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
28 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
29 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30, и
30 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
31 под SEQ ID NO: 40, или переменную область тяжелой цепи (VH),
32 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

- 1 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
2 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40;
- 3 с) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 50, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
5 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
6 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
7 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50, и
8 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
9 под SEQ ID NO: 60, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
10 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
11 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
12 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60;
- 13 d) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 90, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую
15 по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,
16 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
17 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90, и
18 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
19 под SEQ ID NO: 100, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
20 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
21 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
22 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100;
- 23 e) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 110, или вариабельную область легкой цепи (VL),
25 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
26 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
27 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110, и
28 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 120, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
30 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
31 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
32 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120;

- 1 f) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 130, или переменную область легкой цепи (VL),
3 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
4 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
5 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130, и
6 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 140, или переменную область тяжелой цепи (VH),
8 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
9 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140;
- 11 g) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 150, или переменную область легкой цепи (VL),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150, и
16 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
17 под SEQ ID NO: 160, или переменную область тяжелой цепи (VH),
18 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
19 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
20 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 160;
- 21 h) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 170, или переменную область легкой цепи (VL),
23 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
24 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
25 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170, и
26 переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
27 под SEQ ID NO: 180, или переменную область тяжелой цепи (VH),
28 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
29 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
30 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180;
- 31 i) переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
32 под SEQ ID NO: 190, или переменную область легкой цепи (VL),

1 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
2 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
3 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190, и
4 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
5 под SEQ ID NO: 200, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
6 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
7 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
8 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 200;

9 j) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
10 под SEQ ID NO: 230, или вариабельную область легкой цепи (VL),
11 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
12 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
13 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 230, и
14 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
15 под SEQ ID NO: 232, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
16 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
17 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
18 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232;

19 k) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
20 под SEQ ID NO: 234, или вариабельную область легкой цепи (VL),
21 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
22 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
23 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234, и
24 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 236, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
26 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
27 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
28 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 236;

29 l) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 238, или вариабельную область легкой цепи (VL),
31 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
32 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по

1 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 238, и
2 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
3 под SEQ ID NO: 240, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
4 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
5 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
6 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240;

7 m) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
8 под SEQ ID NO: 246, или вариабельную область легкой цепи (VL),
9 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
10 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
11 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 246, и
12 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
13 под SEQ ID NO: 248, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
14 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
15 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
16 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 248;

17 n) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
18 под SEQ ID NO: 250, или вариабельную область легкой цепи (VL),
19 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
20 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
21 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 250, и
22 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
23 под SEQ ID NO: 252, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
24 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
25 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
26 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 252;

27 o) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
28 под SEQ ID NO: 254, или вариабельную область легкой цепи (VL),
29 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
30 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
31 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 254, и
32 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность

1 под SEQ ID NO: 256, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
2 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
3 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
4 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 256;
5 или

6 р) вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность
7 под SEQ ID NO: 258, или вариабельную область легкой цепи (VL),
8 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
9 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
10 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258, и
11 вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 260, или вариабельную область тяжелой цепи (VH),
13 имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,
14 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по
15 отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260.

16 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
17 содержит:

18 а) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
19 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
20 SEQ ID NO: 14; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
21 последовательность под SEQ ID NO: 16, или VL-CDR1, содержащую
22 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
23 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
24 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
25 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
26 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 14; и VL-CDR3,
27 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
28 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
29 SEQ ID NO: 16; или

30 б) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
31 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
32 SEQ ID NO: 34; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
33 последовательность под SEQ ID NO: 36, или VL-CDR1, содержащую

1 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
2 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
3 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
4 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
5 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 34; и VL-CDR3,
6 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
7 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
8 SEQ ID NO: 36; или

9 c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
10 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
11 SEQ ID NO: 54; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
12 последовательность под SEQ ID NO: 56, или VL-CDR1, содержащую
13 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
14 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
15 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
16 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
17 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 54; и VL-CDR3,
18 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
19 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
20 SEQ ID NO: 56; или

21 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
22 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
23 SEQ ID NO: 94; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
24 последовательность под SEQ ID NO: 96, или VL-CDR1, содержащую
25 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
26 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
27 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
28 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
29 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 94; и VL-CDR3,
30 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
31 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
32 SEQ ID NO: 96; или

- 1 e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 114; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 116, или VL-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
6 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
7 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
8 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
9 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 114; и VL-CDR3,
10 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
11 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
12 SEQ ID NO: 116; или
- 13 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
14 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
15 SEQ ID NO: 134; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
16 последовательность под SEQ ID NO: 136, или VL-CDR1, содержащую
17 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
18 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
19 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
20 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
21 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 134; и VL-CDR3,
22 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
23 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
24 SEQ ID NO: 136;
- 25 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
26 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
27 SEQ ID NO: 154; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
28 последовательность под SEQ ID NO: 156, или VL-CDR1, содержащую
29 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
30 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
31 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
32 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
33 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 154; и VL-CDR3,

1 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
2 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
3 SEQ ID NO: 156;

4 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 174; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 176, или VL-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
9 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
10 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
11 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
12 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 174; и VL-CDR3,
13 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
14 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
15 SEQ ID NO: 176; или

16 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
17 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
18 SEQ ID NO: 194; и VL-CDR3, содержащую аминокислотную
19 последовательность под SEQ ID NO: 196, или VL-CDR1, содержащую
20 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
21 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
22 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
23 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
24 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 194; и VL-CDR3,
25 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
26 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
27 SEQ ID NO: 196.

28 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
29 содержит:

30 a) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
31 NO: 22; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
32 SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
33 последовательность под SEQ ID NO: 26, или VH-CDR1, содержащую

1 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
2 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
3 NO: 22; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
4 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
5 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3,
6 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
7 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
8 SEQ ID NO: 26; или

9 b) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
10 NO: 42; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
11 SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
12 последовательность под SEQ ID NO: 46, или VH-CDR1, содержащую
13 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
14 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
15 NO: 42; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
16 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
17 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3,
18 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
19 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
20 SEQ ID NO: 46; или

21 c) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
22 NO: 62; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
23 SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
24 последовательность под SEQ ID NO: 66, или VH-CDR1, содержащую
25 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
26 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
27 NO: 62; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
28 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
29 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3,
30 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
31 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
32 SEQ ID NO: 66; или

- 1 d) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 102; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 106, или VH-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
6 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
7 NO: 102; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
8 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
9 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3,
10 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
11 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
12 SEQ ID NO: 106; или
- 13 e) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
14 NO: 122; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
15 SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
16 последовательность под SEQ ID NO: 126, или VH-CDR1, содержащую
17 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
18 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
19 NO: 122; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
20 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
21 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3,
22 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
23 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
24 SEQ ID NO: 126; или
- 25 f) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
26 NO: 142; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
27 SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
28 последовательность под SEQ ID NO: 146, или VH-CDR1, содержащую
29 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
30 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
31 NO: 142; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
32 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
33 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3,

1 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
2 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
3 SEQ ID NO: 146;

4 g) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
5 NO: 162; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
6 SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
7 последовательность под SEQ ID NO: 166, или VH-CDR1, содержащую
8 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
9 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
10 NO: 162; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
11 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
12 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3,
13 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
14 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
15 SEQ ID NO: 166;

16 h) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
17 NO: 182; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
18 SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
19 последовательность под SEQ ID NO: 186, или VH-CDR1, содержащую
20 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,
21 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
22 NO: 182; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
23 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
24 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3,
25 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
26 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
27 SEQ ID NO: 186; или

28 i) VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
29 NO: 202; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
30 SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
31 последовательность под SEQ ID NO: 206, или VH-CDR1, содержащую
32 аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%,

1 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к SEQ ID
2 NO: 202; VH-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность,
3 имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность
4 последовательности по отношению к SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3,
5 содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей
6 мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по отношению к
7 SEQ ID NO: 206.

8 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
9 содержит:

- 10 а) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
11 NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
12 SEQ ID NO: 14; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
13 последовательность под SEQ ID NO: 16; VH-CDR1, содержащую
14 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22; VH-CDR2,
15 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24; и
16 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
17 NO: 26; или
- 18 б) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
19 NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
20 SEQ ID NO: 34; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
21 последовательность под SEQ ID NO: 36; VH-CDR1, содержащую
22 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42; VH-CDR2,
23 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44; и
24 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
25 NO: 46; или
- 26 в) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
27 NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
28 SEQ ID NO: 54; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
29 последовательность под SEQ ID NO: 56; VH-CDR1, содержащую
30 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 62; VH-CDR2,
31 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64; и
32 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
33 NO: 66; или

- 1 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 94; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 96; VH-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102; VH-CDR2,
6 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 104; и
7 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
8 NO: 106; или
- 9 e) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
10 NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
11 SEQ ID NO: 114; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
12 последовательность под SEQ ID NO: 116; VH-CDR1, содержащую
13 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122; VH-CDR2,
14 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124; и
15 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
16 NO: 126; или
- 17 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
18 NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
19 SEQ ID NO: 134; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
20 последовательность под SEQ ID NO: 136; VH-CDR1, содержащую
21 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142; VH-CDR2,
22 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144; и
23 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
24 NO: 146;
- 25 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
26 NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
27 SEQ ID NO: 154; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
28 последовательность под SEQ ID NO: 156; VH-CDR1, содержащую
29 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162; VH-CDR2,
30 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164; и
31 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
32 NO: 166;

1 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
2 NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
3 SEQ ID NO: 174; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
4 последовательность под SEQ ID NO: 176; VH-CDR1, содержащую
5 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182; VH-CDR2,
6 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 184; и
7 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
8 NO: 186; или

9 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
10 NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под
11 SEQ ID NO: 194; VL-CDR3, содержащую аминокислотную
12 последовательность под SEQ ID NO: 196; VH-CDR1, содержащую
13 аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202; VH-CDR2,
14 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204; и
15 VH-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID
16 NO: 206.

17 В соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления антитело
18 содержит:

19 a) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
20 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
21 отношению к SEQ ID NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
22 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
23 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 14; VL-
24 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
25 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
26 отношению к SEQ ID NO: 16; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
27 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
28 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 22; VH-
29 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
30 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
31 отношению к SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
32 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
33 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 26; или

- 1 b) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
2 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
3 отношению к SEQ ID NO: 32; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
4 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
5 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 34; VL-
6 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
7 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
8 отношению к SEQ ID NO: 36; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
9 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
10 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 42; VH-
11 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
12 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
13 отношению к SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
14 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
15 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 46; или
- 16 c) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
17 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
18 отношению к SEQ ID NO: 52; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
19 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
20 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 54; VL-
21 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
22 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
23 отношению к SEQ ID NO: 56; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
24 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
25 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 62; VH-
26 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
27 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
28 отношению к SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
29 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
30 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 66; или
- 31 d) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
32 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
33 отношению к SEQ ID NO: 92; VL-CDR2, содержащую аминокислотную

1 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
2 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 94; VL-
3 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
4 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
5 отношению к SEQ ID NO: 96; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
6 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
7 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 102; VH-
8 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
9 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
10 отношению к SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
11 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
12 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 106; или

13 е) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
14 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
15 отношению к SEQ ID NO: 112; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
16 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
17 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 114; VL-
18 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
19 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
20 отношению к SEQ ID NO: 116; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
21 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
22 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 122; VH-
23 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
24 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
25 отношению к SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
26 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
27 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 126; или

28 f) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
29 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
30 отношению к SEQ ID NO: 132; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
31 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
32 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 134; VL-
33 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по

1 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
2 отношению к SEQ ID NO: 136; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
3 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
4 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 142; VH-
5 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
6 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
7 отношению к SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
8 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
9 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 146;

10 g) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
11 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
12 отношению к SEQ ID NO: 152; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
13 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
14 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 154; VL-
15 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
16 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
17 отношению к SEQ ID NO: 156; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
18 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
19 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 162; VH-
20 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
21 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
22 отношению к SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
23 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
24 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 166;

25 h) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
26 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
27 отношению к SEQ ID NO: 172; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
28 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
29 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 174; VL-
30 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
31 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
32 отношению к SEQ ID NO: 176; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
33 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%

1 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 182; VH-
2 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
3 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
4 отношению к SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
5 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
6 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 186; или

- 7 i) VL-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую по
8 меньшей мере 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
9 отношению к SEQ ID NO: 192; VL-CDR2, содержащую аминокислотную
10 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
11 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 194; VL-
12 CDR3, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
13 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
14 отношению к SEQ ID NO: 196; VH-CDR1, содержащую аминокислотную
15 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
16 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 202; VH-
17 CDR2, содержащую аминокислотную последовательность, имеющую, по
18 меньшей мере, 80%, 90% или 95% идентичность последовательности по
19 отношению к SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3, содержащую аминокислотную
20 последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80%, 90% или 95%
21 идентичность последовательности по отношению к SEQ ID NO: 206.

22 В соответствии с определенными вариантами осуществления связывающая
23 молекула или антитело, предусмотренные в данном документе, имеют константу
24 диссоциации (KD) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ, $\leq 0,1$ нМ, $\leq 0,01$ нМ или $\leq 0,001$
25 нМ (например, 10^{-8} М или менее, например, от 10^{-8} М до 10^{-13} М, например, от 10^{-9} М до
26 10^{-13} М), в частности, в отношении связывания неправильно свернутого TDP-43, в
27 частности, неправильно свернутого мономерного TDP-43, неправильно свернутого
28 агрегированного TDP-43 и/или неправильно свернутого олигомерного TDP-43.

29 В соответствии с одним вариантом осуществления Kd измеряют с помощью анализов
30 поверхностного плазмонного резонанса с использованием BIACORE®-2000 или
31 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Пискатауэй, Нью-Джерси) при 25 °С с использованием
32 чипов CM5 с иммобилизованными антигенами при -10 единицах ответа (RU). Вкратце,
33 биосенсорные чипы на основе карбоксиметилированного декстрана (CM5, BIACORE, Inc.)

1 активируют с помощью N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодиимидгидрохлорида
2 (EDC) и N-гидроксисукцинимид (NHS) в соответствии с инструкциями поставщика.
3 Антиген разводят 10 мМ ацетатом натрия, pH 4,8, до 5 мкг/мл (0,2 мкМ) перед
4 впрыскиванием со скоростью потока 5 мкл/минута для получения примерно 10 единиц
5 ответа (RU) для связанного белка. После впрыскивания антигена 1 М этаноламина
6 впрыскивают для блокирования непрореагировавших групп. Для измерения кинетики в PBS
7 вводят двукратные серийные разведения антител (от 0,58 нМ до 200 нМ) с 0,05%
8 поверхностно-активного вещества полисорбата 20 (TWEEN-20™) (PEST) при 25 °С при
9 скорости потока примерно 25 мкл/мин. Скорости ассоциации (*k_{on}*) и скорости диссоциации
10 (*k_{off}*) рассчитывают с использованием Ленгмюровской модели простого связывания в
11 соотношении один к одному (программное обеспечение для оценки BIACORE® T100
12 Evaluation) путем одновременной подгонки сенсограмм ассоциации и диссоциации.
13 Равновесную скорость диссоциации (*K_d*) рассчитывают в виде соотношения *k_{off}/k_{on}*. См.,
14 например, Chen et al., *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999). Если скорость прямой реакции
15 превышает $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ на основании указанного выше анализа поверхностного плазмонного
16 резонанса, то скорость прямой реакции можно определить путем применения методики
17 гашения флуоресценции, которая измеряет повышение или понижение интенсивности
18 излучения флуоресценции (возбуждение = 295 нм; излучение = 340 нм, полоса пропускания
19 16 нм) при 25° С 20 нМ антитела к антигену в PBS, pH 7,2, в присутствии возрастающих
20 концентраций антигена, что измеряют на спектрометре, таком как оборудованный
21 устройством для остановки потока спектрофотометр (Aviv Instruments) или
22 спектрофотометр SLM-AMINCO ТМ серии 8000 (ThermoSpectronic) с кюветой с
23 перемешиванием.

24 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено антитело,
25 в частности, выделенное антитело по настоящему изобретению, как описано в данном
26 документе, которое связывает TDP-43 человека, при этом антитело связывает каждый из
27 неправильно свернутого мономерного TDP-43, неправильно свернутого агрегированного
28 TDP-43 и неправильно свернутого олигомерного TDP-43 с *K_D* менее чем 100 нМ, менее
29 чем 10 нМ, менее чем 1 нМ, менее чем 200 пМ, менее чем 100 пМ или менее чем 10 пМ.
30 Предпочтительно антитело по настоящему изобретению связывает каждый из
31 неправильно свернутого мономерного TDP-43, неправильно свернутого агрегированного
32 TDP-43, неправильно свернутого олигомерного TDP-43, при этом TDP-43 является
33 посттрансляционно модифицированным, например, фосфорилированным TDP-43 с *K_D*

1 менее чем 100 нМ, менее чем 10 нМ, менее чем 1 нМ, менее чем 200 пМ, менее чем 100
2 пМ или менее чем 10 пМ.

3 Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим
4 связывающую молекулу, в частности, антитело по настоящему изобретению (в том числе
5 фрагменты и производные TDP-43-связывающего антитела), как описано в данном
6 документе, или агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или, в качестве альтернативы, их
7 антагонисты, и иммунотерапевтическим и иммунодиагностическим способам, в которых
8 применяют такие композиции для предупреждения, диагностики или лечения
9 протеинопатии TDP-43, при этом эффективное количество композиции вводят пациенту,
10 нуждающемуся в этом.

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение
12 охватывает молекулы, в частности, антитела по настоящему изобретению, как описано в
13 данном документе, которые специфически связывают TDP-43, и применение указанных
14 молекул для диагностики, предупреждения, облегчения или лечения нарушения или
15 патологии, ассоциированных с агрегатами TDP-43, в том числе, без ограничения, лобно-
16 височной деменции (FTD), амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни
17 Альцгеймера (AD) и болезни Паркинсона (PD). Способы и композиции, раскрываемые в
18 данном документе, находят применение в диагностике, предупреждении, облегчении или
19 лечении нарушения или патологии, ассоциированных с агрегатами TDP-43, в том числе,
20 без ограничения, лобно-височной деменции (FTD), амиотрофического латерального
21 склероза (ALS).

22 В соответствии с другим вариантом осуществления связывающая молекула, в
23 частности, антитело по настоящему изобретению, как описано в данном документе,
24 специфическое в отношении TDP-43, приводят в контакт с образцом для обнаружения,
25 диагностики или мониторинга нарушения или патологии, ассоциированных с агрегатами
26 TDP-43, выбранными из лобно-височной деменции (спорадической или семейной с
27 заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией програнулина
28 (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP), связанной с
29 хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с
30 убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося появлением
31 аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза
32 (спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни
33 Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской
34 деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцереbellарной

1 атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и
2 склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения,
3 миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также
4 болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной
5 дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене
6 миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)).

7 В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение
8 охватывает молекулы, в частности, антитела по настоящему изобретению, как описано в
9 данном документе, которые специфически связывают TDP-43, и применение указанных
10 молекул, в частности, указанных антител, для обнаружения присутствия TDP-43 в
11 образце. Соответственно, TDP-43-связывающие молекулы по настоящему изобретению,
12 такие как антитела к TDP43, как описано в данном документе, можно применять для
13 скрининга крови, CSF и мочи человека на наличие TDP-43 в образцах, например, с
14 помощью ELISA или адаптированного к поверхности анализа. Способы и композиции по
15 настоящему изобретению также находят применение в диагностике досимптоматического
16 заболевания и в мониторинге прогрессирования заболевания и терапевтической
17 эффективности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело,
18 специфическое в отношении TDP-43 (например, полноразмерное антитело или TDP-43-
19 связывающий фрагмент или производное антитела), приводят в контакт с образцом
20 (например, кровью, спинномозговой жидкостью или тканью головного мозга) для
21 обнаружения, диагностики или мониторинга нарушения или патологии, ассоциированных
22 с агрегатами TDP-43, выбранными из лобно-височной деменции (спорадической или
23 семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией
24 програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP),
25 связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной
26 дегенерации с убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося
27 появлением аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального
28 склероза (спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)),
29 болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной
30 британской деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и
31 спиноцеребеллярной атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-
32 Джозефа)), деменции и склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с
33 тельцами включения, миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем
34 белке (VCP; также болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции),

1 окулофарингеальной мышечной дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных
2 миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем
3 десмин (DES)).

4 В соответствии с дополнительными вариантами осуществления в настоящем
5 изобретении предусмотрены способы предупреждения, облегчения или лечения
6 нарушения или патологии, ассоциированных с агрегатами TDP-43. В соответствии с
7 одним вариантом осуществления способы по настоящему изобретению включают
8 введение эффективной концентрации связывающей молекулы, в частности, антитела по
9 настоящему изобретению, специфического в отношении TDP-43 (например,
10 полноразмерного антитела или TDP-43-связывающего фрагмента или производного
11 антитела), как описано в данном документе, субъекту. В дополнительном варианте
12 осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения,
13 облегчения или лечения протеинопатий TDP-43. В соответствии с некоторыми
14 вариантами осуществления, связывающую молекулу, в частности, антитело по
15 настоящему изобретению, как описано в данном документе, специфическое в отношении
16 TDP-43, вводят для лечения, облегчения или предупреждения лобно-височной
17 дегенерации (FTD) или амиотрофического латерального склероза (ALS). В соответствии с
18 некоторыми вариантами осуществления, связывающую молекулу, в частности, антитело
19 по настоящему изобретению, как описано в данном документе, специфическое в
20 отношении TDP-43, вводят для предупреждения, облегчения или лечения лобно-височной
21 дегенерации (FTD), амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни
22 Альцгеймера (AD, спорадической и семейной) и болезни Паркинсона (PD).

23 В соответствии с другим вариантом осуществления, связывающую молекулу, в
24 частности, антитело по настоящему изобретению, как описано в данном документе,
25 специфическое в отношении TDP-43, вводят для предупреждения, облегчения или
26 лечения заболевания, выбранного из: лобно-височной деменции (спорадической или
27 семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией
28 програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP),
29 связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной
30 дегенерации с убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося
31 появлением аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального
32 склероза (спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)),
33 болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной
34 британской деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и

1 спиноцеребеллярной атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-
2 Дجوзефа)), деменции и склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с
3 тельцами включения, миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем
4 белке (VCP; также болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции),
5 окулофарингеальной мышечной дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных
6 миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем
7 десмин (DES)).

8

9

Подробное раскрытие настоящего изобретения

X. Определения

11 Термин «антигенсвязывающая молекула», как используется в данном документе,
12 представляет собой любую молекулу, которая может специфически или селективно
13 связываться с антигеном. Связывающая молекула может включать или представлять собой
14 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Неправильно свернутая TDP-43-
15 связывающая молекула представляет собой молекулу, которая связывается с неправильно
16 свернутым белком TDP-43, таким как антитело к TDP-43 или его антигенсвязывающий
17 фрагмент, в специфическом сайте распознавания, эпитопе. Таким образом,
18 антигенсвязывающие молекулы по настоящему изобретению связываются с эпитопом в
19 аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1, предпочтительно в аминокислотах
20 215-222. Другие антисвязанные TDP-43-связывающие молекулы могут также включать
21 мультивалентные молекулы, мультиспецифические молекулы (например, диатела), слитые
22 молекулы, аптамеры, авимеры или другие встречающиеся в природе или созданные
23 рекомбинантным путем молекулы. Иллюстративные антигенсвязывающие молекулы,
24 пригодные в настоящем изобретении, включают антителоподобные молекулы.
25 Антителоподобная молекула представляет собой молекулу, которая может проявлять
26 функции в результате связывания с целевой молекулой (см., например, Current Opinion in
27 Biotechnology 2006, 17:653-658; Current Opinion in Biotechnology 2007, 18:1-10; Current
28 Opinion in Structural Biology 1997, 7:463-469; Protein Science 2006, 15:14-27), и включает,
29 например, DARPin (WO 2002/020565), аффитело (WO 1995/001937), авимер (WO
30 2004/044011; WO 2005/040229), аднектин (WO 2002/032925) и финомеры (WO 2013/13588).

31 Термины «антитело к неправильно свернутому TDP-43» и «антитело, которое
32 связывается с неправильно свернутым TDP-43» или просто «антитело», как используется в
33 данном документе, относятся к антителу, которое способно связывать неправильно
34 свернутый TDP-43 с достаточной аффинностью, так что антитело является пригодным в

1 качестве диагностического и/или терапевтического средства при целенаправленном
2 воздействии на TDP-43. В соответствии с одним вариантом осуществления степень
3 связывания антитела к TDP-43 по настоящему изобретению с неродственным, не
4 являющимся TDP-43 белком или физиологически функциональным TDP-43 составляет
5 менее чем приблизительно 10% от связывания антитела с неправильно свернутым TDP-43,
6 как измеряют, например, с помощью радиоиммуноанализа (RIA). В соответствии с
7 определенными вариантами осуществления антитело к неправильно свернутому TDP-43
8 связывается с эпитопом TDP-43, который недоступен в физиологически функциональном
9 TDP-43. Таким образом, при неправильном сворачивании эпитоп становится доступным и
10 связывается связывающей молекулой, в частности, антителом, по настоящему изобретению.
11 Такой эпитоп может находиться в аминокислотах 215-222 (SEQ ID NO:5) TDP-43 человека.
12 В данном контексте термин «физиологически функциональный» относится к белку TDP-43,
13 находящемуся в состоянии, способном проявлять необходимую функцию в клеточной среде
14 *in vivo*. В отличие от этого, при неправильном сворачивании белок TDP-43 будет утрачивать
15 свою способность проявлять ту же самую функцию, по меньшей мере до степени,
16 определяемой более чем на 50% от предыдущей, физиологически релевантной, функции.
17 Как правило, термин «антитело» используется в данном документе в самом широком смысле
18 и охватывает различные структуры антител, в том числе, без ограничения, моноклональные
19 антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела (например,
20 биспецифические антитела), полностью человеческие антитела и фрагменты антител до тех
21 пор, пока они проявляют необходимую антигенсвязывающую активность. Антитела в
22 настоящем изобретении также могут представлять собой химерные антитела,
23 рекомбинантные антитела, антигенсвязывающие фрагменты рекомбинантных антител,
24 гуманизированные антитела или антитела, экспонируемые на поверхности фага или
25 экспонируемые на поверхности Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR).

26 Термин «антигенсвязывающий фрагмент» антитела относится к молекуле, отличной
27 от интактного антитела, которая содержит часть интактного антитела и которая связывает
28 антиген, с которым связывается интактное антитело. Примеры фрагментов антител
29 включают, без ограничения, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; диатела; линейные антитела;
30 молекулы одноцепочечных антител (например, scFv); и мультиспецифичные антитела,
31 образованные из фрагментов антител.

32 Термин «антитело, которое связывается с эпитопом» в определенной области белка,
33 представляет собой антитело, которое требует присутствия одной или нескольких
34 аминокислот в этой области для связывания с белком.

1 В соответствии с определенными вариантами осуществления «антитело, которое
2 связывается с эпитопом» в определенной области белка, идентифицируют с помощью
3 мутационного анализа, в котором аминокислоты белка подвергают мутированию, и
4 связывание антитела с полученным в результате измененным белком (например,
5 измененным белком, содержащий эпитоп), составляет по меньшей мере 20% от связывания с
6 неизменным белком. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления «антитело,
7 которое связывается с эпитопом» в определенной области белка, идентифицируют с
8 помощью мутационного анализа, в котором аминокислоты белка подвергают мутированию,
9 и связывание антитела с полученным в результате измененным белком (например,
10 измененным белком, содержащий эпитоп), составляет по меньшей мере 30%, по меньшей
11 мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей
12 мере 80% или по меньшей мере 90% от связывания с неизменным белком. В соответствии
13 с определенными вариантами осуществления связывание антитела определяют с помощью
14 FACS, WB или с помощью соответствующего анализа связывания, такого как ELISA. В
15 соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитела по настоящему
16 изобретению связываются с эпитопом, который недоступен в физиологически
17 функциональном TDP-43 и который становится доступным, если TDP-43 неправильно
18 свернут, т.е., в другой трехмерной конформации, которая не позволяет белку проявлять свою
19 физиологическую функцию, предпочтительно эпитоп находится в аминокислотах 215-222
20 (SEQ ID NO: 5) SEQ ID NO: 1.

21 Термин «связывание с», используемый в контексте настоящего изобретения,
22 определяет связывание (взаимодействие) по меньшей мере двух «сайтов взаимодействия с
23 антигеном» друг с другом. Термин «сайт взаимодействия с антигеном» определяет, в
24 соответствии с настоящим изобретением, мотив полипептида, т.е., части антитела или
25 антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению, который демонстрирует
26 способность специфического взаимодействия со специфическим антигеном или
27 специфической группой антигенов TDP-43. Указанное связывание/взаимодействие также
28 понимается как определение «специфического распознавания». Термин «специфически
29 распознающий» в соответствии с настоящим изобретением означает, что антитело
30 способно специфически взаимодействовать и/или связываться по меньшей мере с двумя
31 аминокислотами TDP-43, как определено в данном документе, в частности,
32 взаимодействовать/связываться по меньшей мере с двумя аминокислотными остатками
33 215-222 (SEQ ID NO: 5) SEQ ID NO: 1.

1 Термин «специфическое взаимодействие», используемый в соответствии с
2 настоящим изобретением, означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент
3 по настоящему изобретению не вступают или по сути не вступают в перекрестную
4 реакцию с (поли)пептидами аналогичных структур. Соответственно, антитело или его
5 антигенсвязывающий фрагмент по настоящему изобретению специфически
6 связывается/взаимодействует со структурами TDP-43, образованными определенными
7 аминокислотными последовательностями в аминокислотах 215-222 (SEQ ID NO: 5) SEQ
8 ID NO: 1.

9 Перекрестную реактивность антигенсвязывающих молекул, в частности,
10 исследуемой панели антител или их антигенсвязывающих фрагментов, можно проверить,
11 например, путем оценки связывания указанной панели антител или их
12 антигенсвязывающих фрагментов в обычных условиях (см. например, Harlow and Lane,
13 *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1988), и Using
14 *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1999)) с
15 (поли)пептидом, представляющим интерес, а также с рядом более или менее (структурно
16 и/или функционально) близкородственных (поли)пептидов. Только те конструкции (т.е.,
17 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты и т.п.), которые связываются с
18 определенной структурой TDP-43, как определено в данном документе, например,
19 специфическим эпитопом или (поли)пептидом/белком TDP-43, как определено в данном
20 документе, но не связываются или по сути не связываются с любым другим эпитопом или
21 (поли)пептидами того же самого TDP-43, считаются специфическими по отношению к
22 интересующему эпитопу или (поли)пептиду/белку и отбираются для дальнейших
23 исследований в соответствии со способом, предусмотренным в данном документе.
24 Указанные способы могут включать, среди прочего, исследования связывания,
25 исследования блокирования и конкуренции со структурно и/или функционально
26 родственными молекулами. Указанные исследования по связыванию также включают
27 анализ FACS, поверхностный плазмонный резонанс (SPR, например, с BIACORE™),
28 аналитическое ультрацентрифугирование, изотермическую титрационную калориметрию,
29 анизотропию флуоресценции, спектроскопию флуоресценции или анализы связывания
30 радиоактивно меченных лигандов.

31 Соответственно, специфичность может быть определена экспериментально с
32 помощью способов, известных в данной области техники, и способов, описанных в
33 данном документе. Такие способы включают, без ограничения, вестерн-блоттинг, ELISA-,
34 RIA-, ECL-, IRMA-исследования и сканирование пептидов.

1 Термин «моноклональное антитело», используемый в данном документе,
2 обозначает антитело, получаемое из популяции фактически однородных антител, т.е.,
3 отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением
4 возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в
5 незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными,
6 при этом они направлены на один антигенный сайт. Моноклональные антитела имеют
7 преимущество в том, что они могут быть синтезированы гибридной культурой, по сути
8 не контаминированной другими иммуноглобулинами. Модифицированный термин
9 «моноклональный» указывает на свойство антитела быть полученным из по сути
10 однородной популяции антител и не должно истолковываться как требующее
11 продуцирования антитела с помощью какого-либо определенного способа. Как упомянуто
12 выше, моноклональные антитела, которые должны использоваться в соответствии с
13 настоящим изобретением, могут быть получены гибридным способом, описанным
14 Kohler, Nature 256 (1975), 495.

15 Термин «поликлональное антитело», используемый в данном документе, относится
16 к антителу, которое было продуцировано среди или в присутствии одного или нескольких
17 других неидентичных антител. Как правило, поликлональные антитела продуцируются из
18 В-лимфоцита в присутствии нескольких других В-лимфоцитов, которые продуцировали
19 неидентичные антитела. Обычно поликлональные антитела получают непосредственно от
20 иммунизированного животного.

21 Термин «полностью человеческое антитело», используемый в данном документе,
22 относится к антителу, которое содержит только последовательности белка
23 иммуноглобулина человека. Полностью человеческое антитело может содержать
24 мышинные углеводные цепи, если оно продуцируется у мыши, в клетке мыши или в
25 гибридоме, полученной из клетки мыши. Аналогично, «антитело мыши» или «мышинное
26 антитело» относится к антителу, которое содержит только последовательности белка
27 иммуноглобулина мыши/мышинного иммуноглобулина. В качестве альтернативы,
28 «полностью человеческое антитело» может содержать углеводные цепи крысы, если
29 продуцируется в организме крысы, в клетке крысы, в гибридоме, полученной из клетки
30 крысы. Аналогичным образом, термин «антитело крысы» относится к антителу, которое
31 содержит только последовательности иммуноглобулина крысы. Полностью человеческие
32 антитела также могут быть получены, например, с помощью фагового дисплея, который
33 является широко используемой технологией скрининга, которая позволяет получать и
34 проводить скрининг полностью человеческих антител. Также фаговые антитела могут

1 быть использованы в контексте настоящего изобретения. Способы фагового дисплея
2 описаны, например, в US 5403484, US 5969108 и US 5885793. Другая технология, которая
3 позволяет разрабатывать полностью человеческие антитела, включает модификацию
4 технологии гибридомы мыши. Мышей делают трансгенными с тем, чтобы они содержали
5 локус иммуноглобулина человека в обмен на их собственные гены мыши (см., например,
6 US 5877397).

7 Термин «химерные антитела» относится к антителу, которое содержит
8 переменную область по настоящему изобретению, слитую или химеризованную с
9 областью антитела (например, константной областью) от другого вида, человека или
10 отличного от человека (например, мыши, лошади, кролика, собаки, коровы, курицы).

11 Термин антитело также относится к рекомбинантным антителам человека,
12 гетерологичным антителам и гетерогибридным антителам. Термин «рекомбинантное
13 (человеческое) антитело» включает все антитела с человеческой последовательностью,
14 которые получают, экспрессируют, создают или выделяют рекомбинантными способами,
15 такие как антитела, выделенные от животного (например, мыши), которое является
16 трансгенным в отношении генов иммуноглобулина человека; антитела, экспрессируемые с
17 использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-
18 хозяина, антитела, выделенные из библиотеки рекомбинантных комбинаторных антител
19 человека, или антитела, полученные, экспрессируемые, созданные или выделенные
20 любым другим способом, который включает сплайсинг последовательностей генов
21 иммуноглобулинов человека с другими последовательностями ДНК. Такие
22 рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные области (при
23 наличии), полученные из иммуноглобулиновых последовательностей зародышевой линии
24 человека. Однако такие рекомбинантные антитела могут быть подвергнуты *in vitro*
25 мутагенезу (или при использовании животного, трансгенного по последовательностям Ig
26 человека, соматическому мутагенезу *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные
27 последовательности VH- и VL-областей рекомбинантных антител представляют собой
28 последовательности, которые, при том, что получены из VH- и VL-последовательностей
29 зародышевой линии человека или были отнесены к ним, могут не встречаться в природе в
30 репертуаре зародышевой линии человеческих антител *in vivo*.

31 Термин «гетерологичное антитело» определяют в отношении к трансгенному
32 отличному от человека организму, продуцирующему такое антитело. Указанный термин
33 относится к антителу, имеющему аминокислотную последовательность, или
34 последовательности, кодирующей нуклеиновую кислоту, соответствующую ему, которая

1 встречаются в организме, не состоящим из трансгенного отличного от человека
2 организма, и, как правило, происходит от вида, отличного от трансгенного отличного от
3 человека организма.

4 Термин «гетерогибридное антитело» относится к антителу, имеющему легкие и
5 тяжелые цепи, происходящие из различных организмов. Например, антитело, имеющее
6 человеческую тяжелую цепь, ассоциированную с мышшиной легкой цепью, представляет
7 собой гетерогибридное антитело. Примеры гетерогибридных антител включают химерные
8 и гуманизированные антитела.

9 Термин антитело также относится к гуманизированным антителам.
10 Гуманизированные формы отличных от человеческих (например, мышшиных или
11 кроличьих) антител представляют собой химерные иммуноглобулины,
12 иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ или другие
13 антигенсвязывающие последовательности антител), которые содержат минимальную
14 последовательность, происходящую из отличного от человеческого иммуноглобулина.
15 Часто гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины человека
16 (реципиентное антитело), в которых остатки из области, определяющей
17 комплементарность (CDR) реципиента замещены остатками из CDR отличного от
18 человека вида (донорское антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющего
19 необходимую специфичность, аффинность и способность. В некоторых случаях остатки
20 каркасной Fv-области иммуноглобулина человека замещены соответствующими
21 отличными от человеческих остатками. Кроме того, гуманизированное антитело может
22 содержать остатки, которые не встречаются ни в реципиентном антителе, ни в
23 импортированных последовательностях CDR или каркасных последовательностях.
24 Указанные модификации могут быть выполнены с целью дополнительного
25 усовершенствования и/или оптимизации функциональных характеристик антител. Как
26 правило, гуманизированное антитело будет содержать по сути все из по меньшей мере
27 одного или в типичном случае из двух переменных доменов, в которых все или по сути
28 все из областей CDR соответствуют таковым отличного от человеческого
29 иммуноглобулина и все или по сути все из областей FR происходят из консенсусной
30 последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело может
31 также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), в
32 типичном случае такового человеческого иммуноглобулина. Подробнее см.: Jones et al.,
33 Nature 321 (1986), 522-525; Reichmann Nature 332 (1998), 323-327, и Presta Curr Op Struct
34 Biol 2 (1992), 593-596.

1 Распространенный способ гуманизации антител включает прививание CDR, когда
2 функциональный антигенсвязывающий сайт из отличного от человеческого «донорского»
3 антитела прививается на «акцепторное» антитело человека. Способы прививания CDR
4 известны в данной области техники и описаны, например, в US 5225539, US 5693761 и US
5 6407213. Другим родственным способом является получение гуманизированных антител
6 от трансгенных животных, которые были генетически сконструированы так, чтобы
7 содержать один или несколько локусов гуманизированного иммуноглобулина, которые
8 способны подвергаться перестройке генов и конверсии генов (см., например, US 7129084).

9 Соответственно, в контексте настоящего изобретения термин «антитело» относится
10 к целым молекулам иммуноглобулина, а также к частям таких молекул иммуноглобулина
11 (т.е., «их антигенсвязывающему фрагменту»). Кроме того, указанный термин относится,
12 как обсуждалось выше, к модифицированным и/или измененным молекулам антител.
13 Указанный термин также относится к рекомбинантно или синтетически
14 генерируемым/синтезированным антителам. Указанный термин также относится к
15 интактным антителам, а также к их фрагментам антител, таким как, разделенные легкие и
16 тяжелые цепи, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂. Термин «антитело» также включает, без
17 ограничения, полностью человеческие антитела, химерные антитела, гуманизированные
18 антитела, CDR-привитые антитела и конструкции антител, такие как одноцепочечные Fv
19 (scFv) или белки, слитые с антителами.

20 Фрагменты «одноцепочечных Fv» или «scFv» антител имеют в контексте
21 настоящего изобретения V_H- и V_L-домены, при этом указанные домены присутствуют в
22 одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид scFv дополнительно содержит
23 полипептидный линкер между V_H- и V_L-доменами, который позволяет scFv образовывать
24 необходимую структуру для связывания антигена. Методики, описанные для получения
25 одноцепочечных антител, описаны, например, в Plückthun in The Pharmacology of
26 Monoclonal Antibodies, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, N.Y. (1994), 269-315.

27 Термин «Fab-фрагмент», используемый в данном документе, состоит из одной
28 легкой цепи и C_{H1} и переменных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы
29 Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи.

30 «Fc-область» содержит два фрагмента тяжелой цепи, содержащих C_{H2}- и C_{H3}-
31 домены антитела. Два фрагмента тяжелой цепи удерживаются вместе двумя или более
32 дисульфидными связями и гидрофобными взаимодействиями C_{H3}-доменов.

33 «Fab'-фрагмент» содержит одну легкую цепь и часть одной тяжелой цепи, которая
34 содержит V_H-домен и C_{H1}-домен, а также область между C_{H1}- и C_{H2}-доменами таким

1 образом, что межцепочечная дисульфидная связь может образовываться между двумя
2 тяжелыми цепями из двух Fab'-фрагментов с образованием молекулы F(ab')₂.

3 «F(ab')₂-фрагмент » содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие
4 часть константной области между C_H1- и C_H2-доменами таким образом, что
5 межцепочечная дисульфидная связь образуется между двумя тяжелыми цепями. Таким
6 образом, F(ab')₂-фрагмент состоит из двух Fab'-фрагментов, которые удерживаются вместе
7 дисульфидной связью между двумя тяжелыми цепями.

8 «Fv-область» содержит вариабельные области как тяжелой, так и легкой цепей, но
9 не содержит константных областей.

10 Антитела, конструкции антител, фрагменты антител, производные антител (все из
11 которых являются производными Ig), которые должны использоваться в соответствии с
12 настоящим изобретением, или их соответствующая(соответствующие) цепь(цепи)
13 иммуноглобулина может(могут) быть дополнительно модифицирована(модифицированы)
14 с использованием общепринятых методик, известных в данной области техники,
15 например, с использованием делеции(делеций), вставки(вставок), замены(замен),
16 добавления(добавлений) и/или рекомбинации(рекомбинаций) и/или любой другой
17 модификации(модификаций), известных в данной области техники, отдельно или в
18 комбинации. Способы введения таких модификаций в последовательность ДНК, лежащую
19 в основе аминокислотной последовательности цепи иммуноглобулина, хорошо известны
20 специалисту в данной области техники; см., например, Sambrook et al., Molecular Cloning:
21 A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd edition (1989) and 3rd edition
22 (2001). Термин «домен, происходящий из Ig», в частности, относится к (поли)пептидным
23 конструкциям, содержащим по меньшей мере одну CDR. Фрагменты или производные
24 перечисленных доменов, происходящих из Ig, определяют (поли)пептиды, которые
25 являются частями вышеуказанных молекул антител и/или которые модифицированы
26 химическими/биохимическими или молекулярно-биологическими способами.
27 Соответствующие способы известны в данной области техники и описаны, в числе
28 прочего, в лабораторных руководствах (см. Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory
29 Manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd edition (1989) and 3rd edition (2001);
30 Gerhardt et al., Methods for General and Molecular Bacteriology ASM Press (1994); Lefkovits,
31 Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques; Academic Press
32 (1997); Golemis, Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual Cold Spring Harbor
33 Laboratory Press (2002)).

1 Термин «CDR», используемый в данном документе, относится к «области,
2 определяющей комплементарность», которая хорошо известна в данной области техники.
3 CDR представляют собой части иммуноглобулинов, которые определяют специфичность
4 указанных молекул и вступают в контакт со специфическим лигандом. CDR представляют
5 собой наиболее переменную часть молекулы и способствуют разнообразию указанных
6 молекул. В каждом V-домене существуют три области CDR, CDR1, CDR2 и CDR3. CDR-
7 H обозначает область CDR переменной области тяжелой цепи, а CDR-L относится к
8 области CDR переменной области легкой цепи. VH означает переменную область
9 тяжелой цепи, а VL означает переменную область легкой цепи. Области CDR области,
10 происходящей из Ig, могут быть определены, как описано в Kabat "Sequences of Proteins of
11 Immunological Interest", 5th edit. NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and
12 Human Services (1991); Chothia J., Mol. Biol. 196 (1987), 901-917, или Chothia, Nature 342
13 (1989), 877-883.

14 Соответственно, в контексте настоящего изобретения молекулу антитела,
15 описанную в данном документе выше, выбирают из группы, состоящей из
16 полноразмерного антитела (иммуноглобулина, такого как IgG1, IgG2, IgG2a, IgG2b, IgA1,
17 IgGA2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgD или IgE), F(ab)-, Fab'-SH-, Fv-, Fab'-, F(ab')₂-фрагмента,
18 химерного антитела, CDR-привитого антитела, полностью человеческого антитела,
19 конструкции бивалентного антитела, конструкции антитело-слитый белок, синтетического
20 антитела, бивалентного одноцепочечного антитела, тривалентного одноцепочечного
21 антитела и мультивалентного одноцепочечного антитела.

22 «Гуманизационные подходы» хорошо известны в данной области техники и, в
23 частности, описаны для молекул антител, например молекул, происходящих из Ig. Термин
24 «гуманизированный» относится к гуманизированным формам отличным от человеческих
25 (например, мышинных) антител или их фрагментов (таких как Fv, Fab, Fab', F(ab'), scFv
26 или другие антигенсвязывающие частичные последовательности антител), которые
27 содержат некоторую часть последовательности, происходящей из отличного от
28 человеческого антитела. Гуманизированные антитела включают в себя иммуноглобулины
29 человека, в которых остатки из области, определяющей комплементарность (CDR)
30 иммуноглобулина человека замещены остатками из CDR отличного от человека вида,
31 такого как мышь, крыса или кролик, имеющими необходимую специфичность,
32 аффинность и емкость. Как правило, гуманизированное антитело будет содержать по сути
33 все из по меньшей мере одного или, как правило, из двух переменных доменов, в
34 которых все или по сути все из областей CDR соответствуют таковым отличного от

1 человеческого иммуноглобулина и все или по сути все из областей FR происходят из
2 консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Оптимально
3 гуманизованное антитело также будет содержать по меньшей мере часть константной
4 области иммуноглобулина (Fc), в типичном случае иммуноглобулина человека; см., в
5 числе прочего, Jones et al., Nature 321 (1986), 522-525, Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2
6 (1992), 593-596. Способы гуманизации отличных от человеческих антител хорошо
7 известны в данной области техники. Как правило, гуманизованное антитело имеет одну
8 или несколько аминокислот, введенных в него из источника, который не является
9 человеческим, при этом все еще сохраняет первоначальную активность связывания
10 антитела. Способы гуманизации антител/молекул антител более подробно описаны Jones
11 et al., Nature 321 (1986), 522-525; Reichmann et al., Nature 332 (1988), 323-327; и Verhoeven et
12 al., Science 239 (1988), 1534-1536. Конкретные примеры гуманизованных антител,
13 например, антител, направленных против EpCAM, известны в данной области техники
14 (см., например, LoBuglio, Proceedings of American Clinical Oncology Abstract (1997), 1562,
15 и Khor, Proceedings of American Clinical Oncology Abstract (1997), 847).

16 Соответственно, в контексте настоящего изобретения предусмотрены молекулы
17 антител или их антигенсвязывающие фрагменты, которые являются гуманизованными и
18 могут успешно применяться в фармацевтических композициях.

19 Специфичность антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему
20 изобретению может быть выражена не только природой аминокислотной
21 последовательности антитела или антигенсвязывающего фрагмента, определенной выше,
22 но также эпитопом, с которым антитело способно связываться. Таким образом, настоящее
23 изобретение относится, в соответствии с одним вариантом осуществления, к антителу к
24 неправильно свернутому TDP-43 или его антигенсвязывающему фрагменту, который
25 распознает тот же эпитоп, что и антитело по настоящему изобретению.

26 Специалисту в данной области техники будет понятно, что эпитопы могут
27 содержаться в белке TDP-43, но также могут содержаться в его продукте распада или
28 могут представлять собой химически синтезированный пептид. Положения аминокислот
29 указаны только для демонстрации положения соответствующей аминокислотной
30 последовательности в последовательности белка TDP-43. Настоящее изобретение
31 охватывает все пептиды, содержащие эпитоп. Пептид может представлять собой часть
32 полипептида длиной более 100 аминокислот или может представлять собой малый пептид
33 длиной менее 100, предпочтительно менее 50, более предпочтительно менее 25
34 аминокислот, еще более предпочтительно менее 16 аминокислот. Аминокислоты такого

1 пептида могут представлять собой природные аминокислоты или не встречающиеся в
2 природе аминокислоты (например, бета-аминокислоты, гамма-аминокислоты, D-
3 аминокислоты) или их комбинацию. Кроме того, настоящее изобретение может
4 охватывать соответствующие ретро-инверсные пептиды эпитопов. Пептид может быть
5 несвязанным или связанным. Он может быть связан, например, с малой молекулой
6 (например, лекарственным средством или флуорофором), с высокомолекулярным
7 полимером (например, полиэтиленгликолем (PEG), полиэтиленимином (PEI),
8 гидроксипропилметакрилатом (HPMA) и т.д.) или с белком, жирной кислотой, сахарным
9 фрагментом, или может быть вставлен в мембрану.

10 С целью проверки того, распознают ли рассматриваемое антитело и антитело по
11 настоящему изобретению тот же самый эпитоп, может быть проведено следующее
12 исследование конкуренции: клетки Vero, инфицированные 3 MOI (множественность
13 заражения), инкубируют через 20 ч с различными концентрациями рассматриваемого
14 антитела в качестве конкурента в течение 1 часа. На втором этапе инкубации антитело по
15 настоящему изобретению наносят в постоянной концентрации 100 нМ, и его связывание
16 определяют с помощью проточной цитометрии с использованием флуоресцентно-
17 меченного антитела, направленного против константных доменов антитела по настоящему
18 изобретению. Связывание, которое проходит антипропорционально концентрации
19 рассматриваемого антитела, указывает на то, что оба антитела распознают тот же самый
20 эпитоп. Однако в данной области техники известно много других анализов, которые могут
21 быть использованы.

22 Настоящее изобретение также относится к получению специфических антител
23 против нативных полипептидов и рекомбинантных полипептидов TDP-43, при условии,
24 что указанные полипептиды представляют неправильно свернутое состояние TDP-43.
25 Указанное получение основано, например, на иммунизации животных, таких как мыши.
26 Однако и другие животные для получения антител/антисывороток предусмотрены в
27 настоящем изобретении. Например, моноклональные и поликлональные антитела могут
28 быть продуцированы кроликами, мышами, козами, ослами и т.п. Полинуклеотид,
29 кодирующий соответственно выбранный полипептид TDP-43, может быть субклонирован
30 в соответствующий вектор, при этом рекомбинантный полипептид должен
31 экспрессироваться в организме, способном к экспрессии, например, в бактериях. Таким
32 образом, экспрессируемый рекомбинантный белок может быть внутрибрюшинно введен
33 мышам, а образующееся в результате специфическое антитело может быть, например,
34 получено из сыворотки мышей, полученной посредством пункции внутрисердечной

1 крови. Настоящее изобретение также предусматривает получение специфических антител
2 против нативных полипептидов и рекомбинантных полипептидов с использованием
3 стратегии ДНК-вакцины, как показано в прилагаемых примерах. Стратегии на основе
4 ДНК-вакцин хорошо известны в данной области техники и охватывают опосредованную
5 липосомами доставку, инъекцию с использованием генной пушкой или струйную
6 инъекцию, а также внутримышечную или внутрикожную инъекцию. Таким образом,
7 антитела, направленные против полипептида или белка или эпитопа TDP-43, в частности,
8 эпитопа антител, предусмотренных в данном документе, могут быть получены в
9 результате прямой иммунизации животного путем прямой инъекции внутримышечно
10 вектора, экспрессирующего необходимый полипептид или белок, или эпитопа TDP-43, в
11 частности эпитопа антител по настоящему изобретению, который находится в
12 аминокислотных остатках 215-222 SEQ ID NO.1. Количество полученного специфического
13 антитела можно количественно определить с помощью ELISA, который также описан в
14 данном документе ниже. Дополнительные способы получения антител хорошо известны в
15 данной области техники, см., например, Harlow and Lane, "Antibodies, A Laboratory
16 Manual", CSH Press, Cold Spring Harbor, 1988.

17 Таким образом, при определенных условиях анализа указанные антитела и
18 соответствующий эпитоп TDP-43 связываются друг с другом и не связываются в
19 значительном количестве с другими компонентами, присутствующими в образце.
20 Специфическое связывание с целевым анализом в таких условиях может нуждаться в
21 связующем фрагменте, который выбирают в связи с его специфичностью по отношению к
22 конкретному целевому анализу. Можно применять множество форм иммуноанализа для
23 отбора антител, специфически реактивных по отношению к определенному антигену.
24 Например, твердофазные иммуноанализы ELISA обычно используют для отбора
25 моноклональных антител, специфически реактивных по отношению к анализу. См.
26 Shepherd and Dean (2000), *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach*, Oxford University
27 Press, и/или Howard and Bethell, (2000) *Basic Methods in Antibody Production and*
28 *Characterization*, Crc. Pr. Inc. в отношении описания форматов иммуноанализа и условий,
29 которые могут быть использованы для определения специфической иммунореактивности.
30 В типичном случае специфическая или селективная реакция будет, по меньшей мере,
31 вдвое сильнее фонового сигнала в отношении создания шума, и более типично более чем
32 от 10 до 100 раз сильнее фонового сигнала. Специалист в данной области способен
33 получать и генерировать специфические связывающие молекулы, направленные против
34 новых полипептидов. В отношении специфических анализов связывания это можно легко

1 использовать с тем, чтобы избежать нежелательной перекрестной реактивности, например,
 2 поликлональные антитела могут быть легко очищены и отобраны известными способами
 3 (см. Shepherd and Dean, там же).

4 «Класс» антитела относится к типу константного домена или константной области,
 5 которой обладает его тяжелая цепь. Существует пять основных классов антител: IgA, IgD,
 6 IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на подклассы
 7 (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелой
 8 цепи, которые соответствуют различным классам иммуноглобулинов, называются α , δ , ϵ , γ и
 9 μ соответственно.

10 В соответствии с определенными вариантами осуществления рассматриваются
 11 варианты аминокислотной последовательности антител, предусмотренных в данном
 12 документе. Например, может быть предпочтительным улучшить аффинность связывания
 13 и/или другие биологические свойства антитела. Варианты аминокислотной
 14 последовательности антитела могут быть получены путем введения соответствующих
 15 модификаций в нуклеотидную последовательность, кодирующую антитело, или путем
 16 пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции и/или вставки и/или
 17 замены остатков в аминокислотных последовательностях антитела. Любая комбинация
 18 делеции, вставки и замены может быть сделана для получения конечной конструкции, при
 19 условии, что конечная конструкция обладает необходимыми характеристиками, например,
 20 связыванием антигена.

21 В соответствии с определенными вариантами осуществления предусмотрены
 22 варианты антител, имеющие одну или несколько аминокислотных замен. Сайты,
 23 представляющие интерес для заместительного мутагенеза, включают CDR и FR.
 24 Консервативные замены показаны в Табл. 2 под заголовком «предпочтительные замены».
 25 Более существенные изменения представлены в Табл. 2 под заголовком «иллюстративные
 26 замены» и, как дополнительно описано ниже, со ссылкой на классы боковых
 27 аминокислотных цепей. Аминокислотные замены могут быть введены в антитело,
 28 представляющее интерес, а продукты могут быть подвергнуты скринингу в отношении
 29 требуемой активности, например, сохраненного/улучшенного связывания антигена,
 30 пониженной иммуногенности или улучшенной ADCC или CDC.

31 **Таблица 2:**

Исходный остаток	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
------------------	-----------------------	-------------------------

Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Исходный остаток	Иллюстративные замены	Предпочтительные замены
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe норлейцин	Leu
Leu (L)	Норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин	Leu

- 1
- 2 Аминокислоты могут быть сгруппированы в соответствии со свойствами
- 3 распространенных боковых цепей:
- 4 (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- 5 (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- 6 (3) кислые: Asp, Glu;

1 (4) основные: His, Lys, Arg;

2 (5) остатки, которые влияют на ориентацию цепи: Gly, Pro;

3 (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

4 Неконсервативные замены повлекут за собой обмен члена одного из этих классов на
5 другой класс.

6 Один тип заменяющего варианта включает в себя замещение одного или нескольких
7 остатков гипервариабельной области исходного антитела (например, гуманизированного
8 или человеческого антитела). Как правило, полученный(полученные) в результате
9 вариант(варианты), выбранный(выбранные) для дополнительного изучения, будет(будут)
10 иметь модификации (например, улучшения) определенных биологических свойств
11 (например, повышенную аффинность, пониженную иммуногенность) по сравнению с
12 исходным антителом и/или будет(будут) иметь значительно сохраненные определенные
13 биологические свойства исходного антитела. Иллюстративным вариантом замещения
14 является аффинно-созревшее антитело, которое может быть удобным образом
15 сгенерировано, например, с использованием методик созревания аффинности на основе
16 фагового дисплея, таких как описанные в данном документе. Вкратце, один или несколько
17 остатков CDR подвергают мутированию, а варианты антител экспонируются на фаге и
18 подвергаются скринингу в отношении конкретной биологической активности (например,
19 аффинности связывания).

20 Изменения (например, замены) могут быть выполнены в CDR, например, для
21 улучшения аффинности антитела. Такие изменения могут быть сделаны в «горячих точках»
22 CDR, т.е., остатках, кодируемых кодонами, которые подвергаются мутации с высокой
23 частотой во время процесса соматического созревания (см., например, Chowdhury, *Methods*
24 *Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), и/или SDR (а-CDR), при этом образующийся в результате
25 вариант VH или VL исследуют в отношении аффинности связывания. Созревание
26 аффинности путем конструирования и повторного отбора из вторичных библиотек было
27 описано, например, в Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et
28 al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).) В соответствии с некоторыми вариантами
29 осуществления аффинного созревания разнообразие вводится в вариабельные гены,
30 выбранные для созревания любым из множества способов (например, ПЦР сниженной
31 точности, перестановка цепей или олигонуклеотид-направленный мутагенез). Затем
32 создается вторичная библиотека. Затем указанную библиотеку подвергают скринингу для
33 выявления любых вариантов антител с необходимой аффинностью. Другой способ введения
34 разнообразия включает CDR-ориентированные подходы, в которых несколько остатков

1 CDR (например, 4-6 остатков за раз) рандомизируют. Остатки CDR, участвующие в
2 связывании антигена, могут быть специфически идентифицированы, например, с
3 использованием аланинового сканирующего мутагенеза или моделирования. CDR-H3 и
4 CDR-L3, в частности, часто претерпевают целенаправленное воздействие.

5 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления замены, вставки или
6 делеции могут происходить в одной или нескольких CDR, при условии, что такие
7 изменения существенно не снижают способность антитела связывать антиген. Например,
8 консервативные изменения (например, консервативные замены, как предусмотрено в
9 данном документе), которые существенно не снижают аффинность связывания, могут быть
10 выполнены в CDR. Такие изменения могут находиться за пределами «горячих точек» CDR
11 или SDR. В соответствии с определенными вариантами осуществления
12 последовательностей вариантов VH и VL, предусмотренных выше, каждая CDR либо
13 является неизменной, либо содержит не более одной, двух или трех аминокислотных
14 замен.

15 Пригодный способ идентификации остатков или областей антитела, которые могут
16 быть подвержены целенаправленному воздействию мутагенеза, называется «аланиновый
17 сканирующий мутагенез», как описано Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244: 1081-1085.
18 В указанном способе остаток или группа целевых остатков (например, заряженные остатки,
19 такие как Arg, Asp, His, Lys и Glu) идентифицируют и заменяют нейтральной или
20 отрицательно заряженной аминокислотой (например, аланином или полиаланином) для
21 определения того, нарушается ли взаимодействие антитела с антигеном. Дополнительные
22 замены могут быть введены в положениях аминокислот, демонстрирующих
23 функциональную чувствительность к исходным заменам. В качестве альтернативы или в
24 качестве дополнения, кристаллическая структура комплекса антиген-антитело используется
25 для идентификации точек контакта между антителом и антигеном. Такие контактные
26 остатки и соседние остатки могут подвергаться целенаправленному воздействию или
27 исключаться в качестве кандидатов на замещение. Варианты могут быть подвергнуты
28 скринингу с тем, чтобы определить, содержат ли они требуемые свойства.

29 Вставки аминокислотных последовательностей включают слияния амино- и/или
30 карбоксиконцов, находящиеся в диапазоне длины от одного остатка до полипептидов,
31 содержащих сто или более остатков, а также внутрипоследовательные вставки одного или
32 нескольких аминокислотных остатков. Примеры концевых вставок включают антитело с N-
33 концевым метионильным остатком. Другие инсерционные варианты молекулы антитела
34 включают слияние с N- или C-концом антитела с ферментом (например, для ADEPT) или

1 полипептидом, который увеличивает период полужизни антитела в сыворотке крови.

2 В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело,
3 предусмотренное в данном документе, изменяют для увеличения или уменьшения степени,
4 до которой антитело является гликозилированным. Добавление или удаление сайтов
5 гликозилирования к антителу может быть удобным образом осуществлено путем изменения
6 аминокислотной последовательности таким образом, что один или несколько сайтов
7 гликозилирования создаются или удаляются.

8 Если антитело содержит Fc-область, углевод, присоединенный к нему, можно
9 изменять. Нативные антитела, продуцируемые клетками млекопитающих, в типичном
10 случае содержат разветвленный биантенарный олигосахарид, который, как правило,
11 присоединяется посредством N-связи к Asn297 CH2-домена Fc-области. См., например,
12 Wright et al., *TIBTECH* 15:26-32 (1997). Олигосахарид может включать в себя различные
13 углеводы, например маннозу, N-ацетилглюкозамин (GlcNAc), галактозу и сиаловую
14 кислоту, а также фукозу, присоединенную к GlcNAc в «стволе» биантенарной
15 олигосахаридной структуры. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления
16 могут быть выполнены модификации олигосахарида в антителе по настоящему
17 изобретению для создания вариантов антител с определенными улучшенными свойствами.

18 В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрены варианты антител,
19 имеющие углеводную структуру, в которой отсутствует фукоза, присоединенная (прямо или
20 косвенно) к Fc-области. Например, содержание фукозы в таком антителе может составлять
21 от 1% до 80%, от 1% до 65%, от 5% до 65% или от 20% до 40%. Содержание фукозы
22 определяют путем расчета среднего содержания фукозы в сахарной цепи в Asn297 по
23 отношению к сумме всех гликозилированных структур, связанных с Asn 297 (например,
24 комплексных, гибридных структур и структур с высоким содержанием маннозы), как
25 измеряют с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF, как описано, например, в WO
26 2008/077546. Asn297 относится к остатку аспарагина, расположенному приблизительно в
27 положении 297 в Fc-области (Eu-нумерация остатков в Fc-области); однако Asn297 также
28 может быть расположен на приблизительно ± 3 аминокислоты выше или ниже от положения
29 297, т.е., между положениями 294 и 300, из-за незначительных вариаций
30 последовательности в антителах. Такие варианты фукозилирования могут иметь
31 улучшенную функцию ADCC. См., например, патентные публикации США № US
32 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd). Примеры
33 публикаций, относящихся к «дефукозилированным» или «фукозо-дефицитным» вариантам
34 антител, включают: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614;

1 US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282;
2 US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778;
3 W02005/053742; W02002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-
4 Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). Примеры клеточных линий, способных
5 продуцировать дефукозилированные антитела, включают клетки Lec13 CHO, дефицитные
6 по фукозилированию белка (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); заявка на
7 патент США № US 2003/0157108 A1, Presta, L; и WO 2004/056312 A1, Adams *et al.*, особенно
8 в Примере 11), и нокаутированные клеточные линии, такие как нокаутированные клетки
9 CHO с геном альфа-1,6-фукозилтрансферазы, *FUT8* (см., например, Yamane-Ohnuki et al.
10 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); и
11 W02003/085 107).

12 Дополнительно предусмотрены варианты антител с разделенными пополам
13 олигосахаридами, например, в которых биантенарный олигосахарид, присоединенный к Fc-
14 области антитела, разделен пополам с помощью GlcNAc. Такие варианты антител могут
15 иметь пониженное фукозилирование и/или улучшенную функцию ADCC. Примеры таких
16 вариантов антител описаны, например, в WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); патенте США
17 № 6602684 (Umana et al.); и US 2005/0123546 (Umana *et al.*). Также предусмотрены варианты
18 антител по меньшей мере с одним остатком галактозы в олигосахариде, присоединенном к
19 Fc-области. Такие варианты антител могут иметь улучшенную функцию CDC. Такие
20 варианты антител описаны, например, в WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju,
21 S.); и WO 1999/22764 (Raju, S.).

22 В соответствии с определенными вариантами осуществления одна или несколько
23 аминокислотных модификаций могут быть введены в Fc-область антитела,
24 предусмотренного в данном документе, тем самым генерируя вариант Fc-области. Вариант
25 Fc-области может содержать последовательность Fc-области человека (например, Fc-
26 область IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4 человека), содержащую аминокислотную модификацию
27 (например, замену) в одном или нескольких положениях аминокислот.

28 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем изобретении
29 предусмотрен вариант антитела, который обладает некоторыми, но не всеми эффекторными
30 функциями, что делает его предпочтительным кандидатом для применений, в которых
31 период полужизни антитела *in vivo* является важным, однако при этом определенные
32 эффекторные функции (такие как активация комплемента и ADCC) являются ненужными
33 или вредными. Анализы цитотоксичности *in vitro* и/или *in vivo* могут проводиться для
34 подтверждения снижения/истощения активности CDC и/или ADCC. Например, анализы

1 связывания Fc-рецептора (FcR) могут проводиться для гарантии того, что антитело не
2 связывает Fc γ R (следовательно, вероятно, не обладает активностью ADCC), но сохраняет
3 способность связывать FcRn. Первичные клетки, опосредующие ADCC, NK-клетки,
4 экспрессируют только Fc γ RIII, в то время как моноциты и макроглия экспрессируют Fc γ RI,
5 Fc γ RII и Fc γ RIII. Экспрессия FcR на гематопозитических обобщена в Табл. 3 на стр. 464
6 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991). Неограничивающие примеры
7 анализов *in vitro* для оценки активности ADCC молекулы, представляющей интерес,
8 описаны в патенте США № 5500362 (см., например, Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci.*
9 *USA* 83:7059-7063 (1986)), и Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499- 1502
10 (1985); 5,821,337 (см. Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)).

11 В качестве альтернативы могут быть использованы методы нерадиоактивного
12 анализа (см., например, анализ нерадиоактивной цитотоксичности АСТИ™ для проточной
13 цитометрии (CellTechnology, Inc., Маунтин-Вью, Калифорния; и анализ нерадиоактивной
14 цитотоксичности CytoTox 96® (Promega, Мадисон, Висконсин). Пригодные эффекторные
15 клетки для таких анализов включают мононуклеарные клетки периферической крови
16 (PBMC) и естественные киллеры (NK).

17 В качестве альтернативы или в качестве дополнения активность ADCC молекулы,
18 представляющей интерес, может быть оценена *in vivo*, например, в модели животного, такой
19 как раскрыта в Clynes et al., *Proc. Nat'l Acad. sci. USA* 95:652-656 (1998).
20 Можно также осуществлять анализы связывания C1q с тем, чтобы подтвердить, что
21 антитело не способно связывать C1q и, следовательно, не обладает активностью CDC. См.,
22 например, ELISA в отношении связывания C1q и C3c в WO 2006/029879 и WO 2005/100402.
23 Для оценки активации комплемента может быть проведен анализ CDC (см., например,
24 Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-
25 1052 (2003); и Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). Связывание FcRn и
26 определения клиренса/периода полужизни *in vivo* также могут быть выполнены с
27 использованием способов, известных в данной области техники (см., например, Petkova,
28 S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

29 Антитела с пониженной эффекторной функцией включают антитела с заменой
30 одного или нескольких остатков Fc-области 238, 265, 269, 270, 297, 327 и 329 (патент США
31 № 6737056). Такие Fc-мутанты включают Fc-мутанты с заменами в двух или более
32 положениях аминокислот 265, 269, 270, 297 и 327, в том числе так называемый Fc-мутант
33 «DANA» с заменой остатков 265 и 297 на аланин (патент США № 7332581). В качестве
34 альтернативы антитела с пониженной эффекторной функцией включают антитела с заменой

1 одного или нескольких остатков Fc-области 234, 235 и 329, так называемый Fc-мутант «PG-
2 LALA» с заменой остатков 234 и 235 на аланин и 329 на глицин (Lo M. et al., *Journal of*
3 *Biochemistry*, 292, 3900-3908).

4 Описаны определенные варианты антител с улучшенным или сниженным
5 связыванием с FcR. (см., например, патент США № 6737056; WO 2004/056312, и Shields et
6 al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)).

7 В соответствии с определенными вариантами осуществления вариант антитела
8 содержит Fc-область с одной или несколькими аминокислотными заменами, которые
9 улучшают ADCC, например, заменами в положениях 298, 333 и/или 334 Fc-области (EU-
10 нумерация остатков).

11 В некоторых вариантах осуществления в Fc-области вносят изменения, которые
12 приводят к измененному (т.е., либо улучшенному, либо сниженному) связыванию C1q и/или
13 комплементзависимой цитотоксичности (CDC), например, как описано в патенте США №
14 6194551, WO 99/51642, и Idusogie et al., *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).

15 Антитела с увеличенным периодом полужизни и улучшенным связыванием с Fc-
16 рецептором новорожденных (FcRn), который отвечает за перенос материнских IgG к плоду
17 (Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976), и Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994)), описаны в
18 US2005/0014934A1 (Hinton et al.). Указанные антитела содержат Fc-область с одной или
19 несколькими заменами, которые улучшают связывание Fc-области с FcRn. Такие Fc-
20 варианты включают варианты с заменами в одном или нескольких остатках Fc-области: 238,
21 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424
22 или 434, например, заменой остатка 434 Fc-области (патент США № 7371826).
23 См. также Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988); патент США № 5648260; патент США
24 № 5624821; и WO 94/29351 в отношении других примеров вариантов Fc-области.

25 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления может быть
26 предпочтительным создание сконструированных антител с цистеином, например,
27 «thioMAb», в которых один или несколько остатков антитела замещены остатками
28 цистеина. В соответствии с конкретными вариантами осуществления замещенные остатки
29 встречаются в доступных сайтах антитела. При замене указанных остатков цистеином
30 реакционноспособные тиоловые группы, таким образом, располагаются в доступных сайтах
31 антитела и могут использоваться для конъюгирования антитела с другими фрагментами,
32 такими как фрагменты лекарственного средства или фрагменты лекарственное средство-
33 линкер, для создания иммуноконъюгата, как описано далее в данном документе. В
34 соответствии с определенными вариантами осуществления любой один или несколько из

1 следующих остатков могут быть замещены цистеином: V205 (нумерация по Kabat) легкой
2 цепи; A118 (EU-нумерация) тяжелой цепи; и S400 (EU-нумерация) Fc-области тяжелой
3 цепи. Сконструированные антитела с цистеином могут быть получены, как описано,
4 например, в патенте США № 7522541.

5 В соответствии с определенными вариантами осуществления антитело,
6 предусмотренное в данном документе, может быть дополнительно модифицировано с тем,
7 чтобы содержать дополнительные небелковые фрагменты, которые известны в данной
8 области техники и легко доступны. Группы, подходящие для дериватизации антитела,
9 включают, без ограничения, водорастворимые полимеры. Неограничивающие примеры
10 водорастворимых полимеров включают, без ограничения, полиэтиленгликоль (PEG),
11 сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстрану,
12 поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли-1,3-диоксолан, поли-1,3,6-триоксан,
13 сополимер этилена/малеинового ангидрида, полиаминокислоты (гомополимеры или
14 случайные сополимеры) и декстран или поли(н-винилпирролидон)полиэтиленгликоль,
15 гомополимеры пропропиленгликоля, сополимеры пролипропиленоксида/этиленоксида,
16 полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт и их смеси.
17 Полиэтиленгликольпропиональдегид может иметь преимущества при производстве
18 вследствие его стабильности в воде. Полимер может быть иметь любую молекулярную
19 массу и может быть разветвленным или неразветвленным. Количество полимеров,
20 прикрепленных к антителу, может варьироваться, и если присоединен более чем один
21 полимер, то они могут представлять собой одинаковые или разные молекулы. Как правило,
22 количество и/или тип полимеров, используемых для дериватизации, могут быть определены
23 на основе факторов, в том числе, без ограничения, конкретных свойств или функций
24 антитела, подлежащего улучшению, независимо от того, будет ли производное антитела
25 использоваться в терапии при определенных условиях и т.д.

26 В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены конъюгаты
27 антитела и небелкового фрагмента, которые могут селективно нагреваться в результате
28 облучения. В соответствии с одним вариантом осуществления небелковый фрагмент
29 представляет собой углеродную нанотрубку (Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:
30 11600-11605 (2005)). Излучение может иметь любую длину волны и включает в себя, без
31 ограничения, длины волн, которые не наносят вреда обычным клеткам, но которые
32 нагревают небелковый фрагмент до температуры, при которой клетки, проксимальные по
33 отношению к комплексу антитело-небелковый фрагмент, погибают.

34 Антитела могут быть получены с использованием рекомбинантных способов и

1 композиций, например, как описано в патенте США № 4816567. В соответствии с одним
2 вариантом осуществления предусмотрена выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая
3 антитело к неправильно свернутому TDP-43, описанному в данном документе. Такая
4 нуклеиновая кислота может кодировать аминокислотную последовательность, содержащую
5 VL, и/или аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела (например,
6 легкую и/или тяжелую цепь антитела). В соответствии с дополнительным вариантом
7 осуществления предусмотрены один или несколько векторов (например, векторов
8 экспрессии), содержащих такую нуклеиновую кислоту. В соответствии с дополнительным
9 вариантом осуществления предусмотрена клетка-хозяин, содержащая такую нуклеиновую
10 кислоту. В соответствии с одним таким вариантом осуществления клетка-хозяин содержит
11 (например, была трансформирована): (1) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту,
12 которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VL антитела, и
13 аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела, или (2) первый вектор,
14 содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность,
15 содержащую VL антитела, и второй вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая
16 кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела. В соответствии
17 с одним вариантом осуществления клетка-хозяин является эукариотической, например
18 клетка яичника китайского хомячка (CHO) или лимфоидная клетка (например, YO, NSO,
19 Sp20). В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ получения
20 антитела к неправильно свернутому TDP-43, при этом способ включает культивирование
21 клетки-хозяина, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, как указано
22 выше, в условиях, подходящих для экспрессии антитела, и, необязательно, извлечение
23 антитела из клетки-хозяина (или культуральной среды клетки-хозяина).

24 Для рекомбинантного получения антитела к неправильно свернутому TDP-43
25 нуклеиновую кислоту, кодирующую антитело, например, как описано выше, выделяют и
26 встраивают в один или несколько векторов для дополнительного клонирования и/или
27 экспрессии в клетке-хозяине. Такая нуклеиновая кислота может быть легко выделена и
28 секвенирована с использованием обычных процедур (например, с использованием
29 олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами,
30 кодирующими тяжелую и легкую цепи антитела).

31 Подходящие клетки-хозяева для клонирования или экспрессии кодирующих
32 антитело векторов включают прокариотические или эукариотические клетки, описанные в
33 данном документе. Например, антитела могут продуцироваться в бактериях, в частности,
34 когда гликозилирование и эффекторная функция Fc не требуются. В отношении экспрессии

1 фрагментов антител и полипептидов в бактериях см., например, патенты США №№
2 5648237, 5789199 и 5840523. (см. также Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248
3 (В.К.С. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, где описана экспрессия
4 фрагментов антител в *E. coli*.) После экспрессии антитело может быть выделено из
5 суспензии бактериальных клеток в растворимой фракции и может быть дополнительно
6 очищено.

7 В дополнение к прокариотам эукариотические микроорганизмы, такие как нитчатые
8 грибы или дрожжевые грибы, являются подходящими хозяевами для клонирования или
9 экспрессии для векторов, кодирующих антитела, в том числе штаммы грибов и дрожжевых
10 грибов, пути гликозилирования которых были «гуманизированы», что приводит к
11 образованию антитела с частичным или полностью человеческим паттерном
12 гликозилирования. См. Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), и Li et al., *Nat. Biotech.*
13 24:210-215 (2006).

14 Подходящие клетки-хозяева для экспрессии гликозилированного антитела также
15 происходят из многоклеточных организмов (беспозвоночных и позвоночных). Примеры
16 клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Были идентифицированы
17 многочисленные бакуловирусные штаммы, которые можно использовать совместно с
18 клетками насекомых, особенно для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*.

19 Культуры растительных клеток также могут быть использованы в качестве хозяев.
20 См., например, патенты США №№ 5959177, 6040498, 6420548, 7125978 и 6417429
21 (описывающие технологию PLANTIBODIES™ для получения антител в трансгенных
22 растениях).

23 Клетки позвоночных также можно использовать в качестве хозяев. Например, могут
24 быть пригодными клеточные линии млекопитающих, которые адаптированы для роста в
25 суспензии. Другими примерами пригодных линий клеток-хозяев млекопитающих являются
26 линия CV1 почек макака, трансформированная SV40 (COS-7); линия почек эмбриона
27 человека (клетки 293 или 293, как описано, например, в Graham et al., *J. Gen. Viral.* 36:59
28 (1977)); клетки почек детенышей хомяка (ВНК); клетки Сертоли мыши (клетки ТМ4, как
29 описано, например, в Mather, *Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980)); клетки почек макака (CV 1);
30 клетки почек африканской зеленой макаки (VER0-76); клетки карциномы шейки матки
31 человека (HeLa); клетки почки собаки (MDCK; клетки печени буйвола (BRL 3A); клетки
32 легкого человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); опухоль молочной железы
33 мыши (MMT 060562); клетки TRI, как описано, например, в Mather et al., *Annals N. Y Acad.*
34 *Sci.* 383:44-68 (1982); клетки MRC 5; и клетки FS4. Другие пригодные линии клеток-хозяев

1 млекопитающих включают клетки яичника китайского хомячка (CHO), в том числе клетки
2 CHO DHFR (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); и клеточные линии
3 миеломы, такие как YO, NSO и Sp2/0. Обзор некоторых линий клеток-хозяев
4 млекопитающих, подходящих для получения антител, см., например, Yazaki and Wu,
5 *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268
6 (2003).

7 Антитела к неправильно свернутому TDP-43, предусмотренные в данном документе,
8 могут быть идентифицированы, подвергнуты скринингу или охарактеризованы в отношении
9 их физических/химических свойств и/или биологических активностей с помощью
10 различных анализов, известных в данной области техники.

11 В соответствии с одним аспектом антитело по настоящему изобретению исследуют в
12 отношении его антигенсвязывающей активности, например, с помощью известных
13 способов, таких как ELISA, BIAcore®, FACS, иммунофлуоресцентный анализ или
14 иммуногистохимический анализ.

15 В соответствии с другим аспектом конкурентные анализы могут использоваться для
16 идентификации антитела, которое конкурирует с любым из антител, описанных в данном
17 документе, за связывание с неправильно свернутым TDP-43. В соответствии с
18 определенными вариантами осуществления такое конкурирующее антитело связывается с
19 тем же самым эпитопом (например, линейным или конформационным эпитопом), который
20 связывается антителом, описанным в данном документе. Подробные иллюстративные
21 способы картирования эпитопа, с которым связывается антитело, предусмотрены в Morris
22 (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press,
23 Totowa, NJ).

24 В одном из примеров конкурентного анализа иммобилизованный неправильно
25 свернутый TDP-43 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое
26 связывается с неправильно свернутым TDP-43 (например, любым из антител, описанных в
27 данном документе), и второе немеченое антитело, которое исследуют в отношении его
28 способности конкурировать с первым антителом за связывание с неправильно свернутым
29 TDP-43. В качестве контроля иммобилизованный неправильно свернутый TDP-43
30 инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не второе немеченое
31 антитело. После инкубации в условиях, разрешающих связывание первого антитела с
32 неправильно свернутым TDP-43, избыток несвязанного антитела удаляют и измеряют
33 количество метки, ассоциированной с иммобилизованным неправильно свернутым TDP-43.
34 Если количество метки, ассоциированной с иммобилизованным неправильно свернутым

1 TDP-43, существенно уменьшается в исследуемом образце по сравнению с контрольным
2 образцом, то это указывает на то, что второе антитело конкурирует с первым антителом за
3 связывание с неправильно свернутым TDP-43. См. Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A*
4 *Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

5 В настоящем изобретении также предусмотрены иммуноконъюгаты, содержащим
6 антитело к неправильно свернутому TDP-43, представленному в данном документе,
7 конъюгированные с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как
8 химиотерапевтические средства или лекарственные средства, средства, ингибирующие
9 рост, токсины (например, белковые токсины, ферментативно активные токсины бактерий,
10 грибов, растительного или животного происхождения или их фрагменты), радиоактивные
11 изотопы (т.е., радиоконъюгат), фрагменты, усиливающие проникновение через
12 гематоэнцефалический барьер или детектируемые метки.

13 В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрено
14 изделие, содержащее материалы, пригодные для лечения, предупреждения и/или
15 диагностики нарушений, описанных выше. Изделие содержит контейнер и этикетку или
16 инструкцию по применению препарата на контейнере или в связи с ним. Подходящие
17 контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, мешки с растворами для
18 внутривенных (IV) инъекций и др. Контейнеры могут быть изготовлены из ряда
19 материалов, таких как стекло или пластмасса. Контейнер содержит композицию, которая
20 сама по себе или в комбинации с другой композицией является эффективной для лечения,
21 предупреждения и/или диагностики состояния и может иметь стерильный порт доступа
22 (например, контейнер может представлять собой мешок с раствором для внутривенных
23 инъекций или флакон, имеющий пробку, прокалываемую гиподермической иглой для
24 инъекций). По меньшей мере, одно активное средство в композиции представляет собой
25 антитело по настоящему изобретению. Этикетка или инструкция по применению
26 препарата указывает, что композиция используется для лечения выбранного состояния.
27 Кроме того, изделие может содержать (a) первый контейнер с содержащейся в нем
28 композицией, при этом композиция содержит антитело по настоящему изобретению; и (b)
29 второй контейнер с содержащейся в нем композицией, при этом композиция содержит
30 дополнительное терапевтическое средство. Изделие в соответствии с указанным
31 вариантом осуществления настоящего изобретения может дополнительно содержать
32 инструкцию по применению препарата, указывающую, что композиции можно применять
33 для лечения конкретного состояния. В качестве альтернативы или в качестве дополнения
34 изделие может дополнительно содержать второй (или третий) контейнер, содержащий

1 фармацевтически допустимый буфер, такой как бактериостатическую воду для инъекций
2 (BWFI), фосфатно-солевой буферный раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Оно
3 может дополнительно включать другие вещества, предпочтительные с коммерческой
4 точки зрения и с точки зрения потребителя, в том числе, другие буферы, разбавители,
5 наполнители, иглы и шприцы.

6 Следует понимать, что любое из указанных выше изделий может включать
7 иммуноконъюгат по настоящему изобретению вместо или в дополнение к антителу к
8 TDP-43.

9 **XI. Иллюстративные TDP-43-специфические связывающие молекулы или** 10 **антитела**

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
12 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12; VL-CDR2,
13 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14; VL-CDR3,
14 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 16; VH-CDR1,
15 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22; VH-CDR2,
16 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26.

18 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
19 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; VL-CDR2,
20 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34; VL-CDR3,
21 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; VH-CDR1,
22 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42; VH-CDR2,
23 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3,
24 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46.

25 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
26 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52; VL-CDR2,
27 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54; VL-CDR3,
28 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56; VH-CDR1,
29 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 62; VH-CDR2,
30 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3,
31 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66.

32 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
33 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72; VL-CDR2,

1 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74; VL-CDR3,
2 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76; VH-CDR1,
3 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82; VH-CDR2,
4 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84; и VH-CDR3,
5 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 86.

6 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
7 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92; VL-CDR2,
8 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 94; VL-CDR3,
9 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96; VH-CDR1,
10 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102; VH-CDR2,
11 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 104; и VH-CDR3,
12 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 106.

13 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
14 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112; VL-CDR2,
15 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114; VL-CDR3,
16 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116; VH-CDR1,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 122; VH-CDR2,
18 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 124; и VH-CDR3,
19 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 126.

20 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
21 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132; VL-CDR2,
22 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 134; VL-CDR3,
23 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136; VH-CDR1,
24 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 142; VH-CDR2,
25 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 144; и VH-CDR3,
26 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 146.

27 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
28 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 152; VL-CDR2,
29 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154; VL-CDR3,
30 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156; VH-CDR1,
31 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 162; VH-CDR2,
32 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 164; и VH-CDR3,
33 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 166.

1 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
2 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 172; VL-CDR2,
3 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174; VL-CDR3,
4 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176; VH-CDR1,
5 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 182; VH-CDR2,
6 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 184; и VH-CDR3,
7 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 186.

8 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
9 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192; VL-CDR2,
10 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194; VL-CDR3,
11 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196; VH-CDR1,
12 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 202; VH-CDR2,
13 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 204; и VH-CDR3,
14 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 206.

15 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит VL-
16 CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212; VL-CDR2,
17 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 214; VL-CDR3,
18 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 216; VH-CDR1,
19 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 222; VH-CDR2,
20 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 224; и VH-CDR3,
21 содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226.

22 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
23 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
24 NO: 10, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
25 под SEQ ID NO: 20.

26 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
27 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
28 NO: 30, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
29 под SEQ ID NO: 40.

30 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
31 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
32 NO: 50, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
33 под SEQ ID NO: 60.

1 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
2 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
3 NO: 70, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
4 под SEQ ID NO: 80.

5 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
6 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
7 NO: 90, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
8 под SEQ ID NO: 100.

9 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
10 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
11 NO: 110, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
12 под SEQ ID NO: 120.

13 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
14 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
15 NO: 130, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
16 под SEQ ID NO: 140.

17 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
18 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
19 NO: 150, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
20 под SEQ ID NO: 160.

21 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
22 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
23 NO: 170, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
24 под SEQ ID NO: 180.

25 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
26 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
27 NO: 190, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
28 под SEQ ID NO: 200.

29 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
30 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
31 NO: 210, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
32 под SEQ ID NO: 220.

33 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
34 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID

1 NO: 230, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
2 под SEQ ID NO: 232.

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
4 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
5 NO: 234, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
6 под SEQ ID NO: 236.

7 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
8 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
9 NO: 238, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
10 под SEQ ID NO: 240.

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
12 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
13 NO: 242, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
14 под SEQ ID NO: 244.

15 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
16 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
17 NO: 246, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
18 под SEQ ID NO: 248.

19 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
20 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
21 NO: 250, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
22 под SEQ ID NO: 252.

23 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
24 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
25 NO: 254, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
26 под SEQ ID NO: 256.

27 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело содержит
28 переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID
29 NO: 258, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность
30 под SEQ ID NO: 260.

31
32 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено антитело,
33 которое связывается с TDP-43 человека в эпителии, содержащемся в SEQ ID NO: 4. В
34 соответствии с некоторыми конкретными вариантами осуществления предусмотрено

1 выделенное антитело, которое связывается с TDP-43 человека, при этом антитело
2 связывает эпитоп в аминокислотах 215-222 (SEQ ID NO: 5) TDP-43 человека. В
3 соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено выделенное
4 антитело, которое связывается с неправильно свернутым TDP-43. В соответствии с
5 некоторыми вариантами осуществления предусмотрено выделенное антитело, которое
6 связывается с TDP-43 человека, при этом антитело связывается с внеклеточным или
7 цитоплазматическим TDP-43. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления
8 выделенное антитело связывается с мономерным, олигомерным или агрегированным
9 TDP-43. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего
10 изобретения мономерный, олигомерный или агрегированный TDP-43 является
11 посттрансляционно модифицированным, например, фосфорилированным.

12 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение
13 относится к антителу, выбранному из ACI-7062-401A2-Ab2, ACI-7062-404D6-Ab2, ACI-
14 7062-406E3-Ab1, ACI-7062-406E3-Ab2, ACI-7062-410H3-Ab1, ACI-7062-412A7-Ab1, ACI-
15 7062-412E12-Ab1, ACI-7062-414A5-Ab1, ACI-7062-415C4-Ab1, ACI-7062-415H10-Ab2 и
16 ACI-7062-416A11-Ab1. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления
17 настоящее изобретение относится к антителу, выбранному из ACI-7062-401A2-Ab2, ACI-
18 7062-406E3-Ab1, ACI-7062-406E3-Ab2, ACI-7062-410H3-Ab1, ACI-7062-412A7-Ab1, ACI-
19 7062-412E12-Ab1, ACI-7062-414A5-Ab1, ACI-7062-415C4-Ab1 и ACI-7062-416A11-Ab1.

20 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело генерируется с
21 помощью пептидной последовательности, которая связывается с тем же самым эпитопом,
22 что и антитело, выбранное из ACI-7062-401A2-Ab2, ACI-7062-404D6-Ab2, ACI-7062-
23 406E3-Ab1, ACI-7062-406E3-Ab2, ACI-7062-410H3-Ab1, ACI-7062-412A7-Ab1, ACI-7062-
24 412E12-Ab1, ACI-7062-414A5-Ab1, ACI-7062-415C4-Ab1, ACI-7062-415H10-Ab2 и ACI-
25 7062-416A11-Ab1, предпочтительно из ACI-7062-401A2-Ab2, ACI-7062-406E3-Ab1, ACI-
26 7062-406E3-Ab2, ACI-7062-410H3-Ab1, ACI-7062-412A7-Ab1, ACI-7062-412E12-Ab1, ACI-
27 7062-414A5-Ab1, ACI-7062-415C4-Ab1 и ACI-7062-416A11-Ab1. Антитела, связывающие
28 тот же самый эпитоп, что и любое из антител, предусмотренных в данном документе,
29 также являются частью настоящего изобретения.

30 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено
31 выделенное антитело, при этом выделенное антитело было сгенерировано с
32 использованием пептида, содержащего SEQ ID NO: 2, и связывается с тем же самым
33 эпитопом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 4.

1 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрено
2 выделенное антитело, при этом выделенное антитело было сгенерировано с
3 использованием пептида, содержащего SEQ ID NO: 2, и связывается с тем же самым
4 эпитопом, содержащим последовательность SEQ ID NO: 5.

5 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
6 выделенная нуклеиновая кислота, при этом выделенная нуклеиновая кислота кодирует
7 антитело, описанное в данном документе.

8 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
9 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
10 содержит SEQ ID NO:19, кодирующую антитело к TPD-43.

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
12 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
13 содержит SEQ ID NO:29, кодирующую антитело к TPD-43.

14 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
15 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
16 содержит SEQ ID NO:39, кодирующую антитело к TPD-43.

17 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
18 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
19 содержит SEQ ID NO:49, кодирующую антитело к TPD-43.

20 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
21 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
22 содержит SEQ ID NO:59, кодирующую антитело к TPD-43.

23 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
24 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
25 содержит SEQ ID NO:69, кодирующую антитело к TPD-43.

26 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
27 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
28 содержит SEQ ID NO:79, кодирующую антитело к TPD-43.

29 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
30 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
31 содержит SEQ ID NO:89, кодирующую антитело к TPD-43.

32 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
33 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
34 содержит SEQ ID NO:99, кодирующую антитело к TPD-43.

1 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
2 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
3 содержит SEQ ID NO:249, кодирующую антитело к TPD-43.

4 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
5 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
6 содержит SEQ ID NO:251, кодирующую антитело к TPD-43.

7 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
8 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
9 содержит SEQ ID NO:253, кодирующую антитело к TPD-43.

10 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
11 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
12 содержит SEQ ID NO:255, кодирующую антитело к TPD-43.

13 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
14 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
15 содержит SEQ ID NO:257, кодирующую антитело к TPD-43.

16 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
17 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
18 содержит SEQ ID NO:259, кодирующую антитело к TPD-43.

19 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
20 выделенная нуклеиновая кислота, при этом указанная выделенная нуклеиновая кислота
21 содержит SEQ ID NO:261, кодирующую антитело к TPD-43.

22
23 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена клетка-
24 хозяин, при этом указанная клетка-хозяин содержит выделенную нуклеиновую кислоту,
25 которая кодирует антитело, описанное в данном документе. В соответствии с некоторыми
26 вариантами осуществления предусмотрен способ получения антитела, включающий
27 культивирование клетки-хозяина в условиях, подходящих для продуцирования антитела.

28 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антитело, специфическое
29 в отношении неправильно свернутого TDP-43, содержит аминокислотную
30 последовательность, имеющую гомологию последовательности 70%, 80% 90%, 95%, 96%,
31 97%, 98% или 99% по отношению к любому из антител, предусмотренных в данном
32 документе.

33 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
34 связывающая молекула имеет гомологию последовательности 86% или более по

1 сравнению с последовательностями вариабельной области легкой цепи (VL),
2 содержащими последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 30;
3 SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 70; SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 130; SEQ ID
4 NO: 150; SEQ ID NO: 170; SEQ ID NO: 190; SEQ ID NO: 210; SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO:
5 234; SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 242; SEQ ID NO: 246; SEQ ID NO: 250; SEQ ID NO:
6 254; и SEQ ID NO: 258.

7 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
8 связывающая молекула имеет гомологию последовательности 86% или более по
9 сравнению с последовательностями вариабельной области тяжелой цепи (VH),
10 содержащими последовательность, выбранную из группы SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 40;
11 SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 80; SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 120; SEQ ID NO: 140; SEQ
12 ID NO: 160; SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 232; SEQ ID
13 NO: 236; SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO:
14 256; и SEQ ID NO: 260.

15 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
16 связывающая молекула имеет константу диссоциации (KD) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, \leq
17 1 нМ, $\leq 0,1$ нМ, $\leq 0,01$ нМ или $\leq 0,001$ нМ (например, 10^{-8} М или менее, например, от 10^{-8}
18 М до 10^{-13} М, например, от 10^{-9} М до 10^{-13} М).

19 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
20 связывающая молекула или антитело к TDP-43 связывает каждый из мономерного TDP-
21 43, фосфорилированного TDP-43, нефосфорилированного TDP-43, агрегированного TDP-
22 43 и олигомерного TDP-43 с KD менее чем 100 нМ, менее чем 10 нМ, менее чем 1 нМ,
23 менее чем 200 пМ, менее чем 100 пМ или менее чем 10 пМ.

24

25 XII. Композиции и способы

26 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрен
27 иммуноконъюгат, при этом иммуноконъюгат содержит выделенное антитело, описанное в
28 данном документе, и терапевтическое средство. В соответствии с некоторыми вариантами
29 осуществления предусмотрено меченое антитело, содержащее антитело, описанное в
30 данном документе, и детектируемую метку.

31 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена
32 фармацевтическая композиция, содержащая выделенное антитело, описанное в данном
33 документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

1 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
2 связывающая молекула по настоящему изобретению связана с детектируемой меткой.

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
4 связывающая молекула представляет собой часть иммуноконъюгата, в котором TDP-43-
5 специфическая связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим
6 терапевтическим средством.

7 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
8 связывающая молекула или иммуноконъюгат, содержащий ее, присутствуют в виде
9 композиции, содержащей TDP-43-специфическую связывающую молекулу, а также
10 агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы их антагонисты.

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
12 связывающая молекула, представляет собой часть фармацевтической композиции,
13 содержащей TDP-43-специфическую связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в
14 котором TDP-43-специфическая связывающая молекула ковалентно связана с другим
15 подходящим терапевтическим средством, или композиции, содержащей TDP-43-
16 специфическую связывающую молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы
17 или в качестве альтернативы их антагонисты в сочетании с фармацевтически приемлемым
18 носителем.

19 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
20 связывающая молекула, представляет собой часть диагностического набора, содержащего
21 TDP-43-специфическую связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-
22 43-специфическая связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим
23 терапевтическим средством, или композиции, содержащей TDP-43-специфическую
24 связывающую молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве
25 альтернативы их антагонисты.

26 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
27 связывающая молекула используется в иммунодиагностическом способе для применения
28 в предупреждении, диагностике или лечении протеинопатии TDP-43.

29 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическая
30 связывающая молекула, представляет собой часть иммунотерапевтического способа для
31 предупреждения или лечения протеинопатии TDP-43, при этом эффективное количество
32 TDP-43-специфической связывающей молекулы или иммуноконъюгата, в котором TDP-
33 43-специфическая связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим
34 терапевтическим средством, или композиции, содержащей TDP-43-специфическую

1 связывающую молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве
2 альтернативы их антагонисты, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
4 связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-43-специфическая
5 связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим терапевтическим
6 средством, или композицию, содержащую TDP-43-специфическую связывающую
7 молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы
8 их антагонисты вводят пациенту, нуждающемуся в этом, используют для диагностики,
9 предупреждения, облегчения или лечения нарушения или патологии, ассоциированных с
10 агрегатами TDP-43, в том числе, без ограничения, лобно-височной деменции (FTD),
11 амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD) и болезни
12 Паркинсона (PD).

13
14 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
15 связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-43-специфическая
16 связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим терапевтическим
17 средством, или композицию, содержащую TDP-43-специфическую связывающую
18 молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы
19 их антагонисты вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в способе диагностики или
20 мониторинга нарушения или патологии, ассоциированных с агрегатами TDP-43,
21 выбранными из лобно-височной деменции (спорадической или семейной с заболеванием
22 двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией програнулина (GRN), с мутацией
23 TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP), связанной с хромосомой 9p,
24 кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с убиквитин-
25 позитивными включениями, заболевания, характеризующегося появлением
26 аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза
27 (спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни
28 Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской
29 деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной
30 атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и
31 склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения,
32 миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также
33 болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной

1 дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене
2 миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)).

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
4 связывающую молекулу используют в способе диагностики досимптоматического
5 заболевания или для мониторинга прогрессирования заболевания и терапевтической
6 эффективности, или для прогнозирования реакции, или для отбора пациентов, которые
7 могут ответить на лечение TDP-43-специфической связывающей молекулой. Указанный
8 способ предпочтительно осуществляют с использованием образца крови или мочи
9 человека. Наиболее предпочтительно способ включает анализ на основе ELISA или
10 адаптированный к поверхности анализ.

11 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
12 связывающую молекулу используют в способе, в котором TDP-43-специфическую
13 связывающую молекулу по настоящему изобретению приводят в контакт с образцом
14 (например, кровью, спинномозговой жидкостью или тканью головного мозга) для
15 обнаружения, диагностики или мониторинга лобно-височной дегенерации (FTD) или
16 амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD) и болезни
17 Паркинсона (PD).

18 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
19 связывающую молекулу используют в способе, в котором TDP-43-специфическую
20 связывающую молекулу по настоящему изобретению приводят в контакт с образцом
21 (например, кровью, спинномозговой жидкостью или тканью головного мозга) для
22 обнаружения или диагностики заболевания, выбранного из лобно-височной деменции
23 (спорадической или семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без
24 него, с мутацией програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией
25 валозинсодержащего белка (VCP), связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной
26 дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с убиквитин-позитивными
27 включениями, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен,
28 болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза (спорадического ALS, с
29 мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни Альцгеймера (AD,
30 спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской деменции,
31 полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной атаксии 3 типа
32 (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и склероза гиппокампа
33 и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения, миопатии с тельцами
34 включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также болезни Педжета

1 (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной дистрофии с
2 вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT)
3 или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)).

4 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
5 связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-43-специфическая
6 связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим терапевтическим
7 средством, или композицию, содержащую TDP-43-специфическую связывающую
8 молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы
9 их антагонисты вводят пациенту, нуждающемуся в этом, используют для
10 предупреждения, облегчения или лечения нарушения или патологии, ассоциированных с
11 агрегатами TDP-43 или протеинопатиями TDP-43, или лобно-височной дегенерации (FTD)
12 или амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD) и
13 болезни Паркинсона (PD).

14 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
15 связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-43-специфическая
16 связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим терапевтическим
17 средством, или композицию, содержащую TDP-43-специфическую связывающую
18 молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы
19 их антагонисты вводят пациенту, нуждающемуся в этом, используют для лечения
20 заболевания, выбранного из: лобно-височной деменции (спорадической или семейной с
21 заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией програнулина
22 (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP), связанной с
23 хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с
24 убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося появлением
25 аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза
26 (спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни
27 Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской
28 деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной
29 атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и
30 склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения,
31 миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также
32 болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной
33 дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене
34 миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)). Предпочтительно

1 указанное лечение заболевания помогает сохранить или повысить умственное
2 распознавание и/или снизить уровень агрегатов TDP-43 в головном мозге.

3 В соответствии с некоторыми вариантами осуществления TDP-43-специфическую
4 связывающую молекулу или иммуноконъюгат, в котором TDP-43-специфическая
5 связывающая молекула ковалентно связана с другим подходящим терапевтическим
6 средством, или композицию, содержащую TDP-43-специфическую связывающую
7 молекулу, а также агонисты TDP-43 и когнатные молекулы или в качестве альтернативы
8 их антагонисты вводят пациенту, нуждающемуся в этом, используют для изготовления
9 лекарственного препарата для предупреждения, облегчения или лечения нарушения или
10 патологии, ассоциированных с агрегатами TDP-43 или протеинопатиями TDP-43, или
11 лобно-височной дегенерации (FTD) или амиотрофического латерального склероза (ALS),
12 болезни Альцгеймера (AD) и болезни Паркинсона (PD).

13
14 Фармацевтические составы антитела к неправильно свернутому TDP-43 или
15 иммуноконъюгату, описанным в данном документе, получают путем смешивания такого
16 антитела или иммуноконъюгата, имеющего необходимую степень чистоты, с одним или
17 несколькими необязательными фармацевтически приемлемыми носителями (Remington's
18 Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), в форме лиофилизированных
19 составов или водных растворов. Фармацевтически приемлемые носители, как правило,
20 являются нетоксичными для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях, и
21 включают, без ограничения: буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические
22 кислоты; антиоксиданты, в том числе аскорбиновая кислота и метионин; консерванты
23 (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония ; хлорид гексаметония; хлорид
24 бензалкония, хлорид бензетония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт;
25 алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол;
26 3-пентанол; и м-крезол); низкомолекулярные (имеющие менее чем приблизительно 10
27 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или
28 иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон;
29 аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин;
30 моносахариды, дисахариды и другие углеводы, в том числе глюкоза, манноза или
31 декстрины; хелатирующие средства, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит,
32 трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы
33 металлов (например, комплексы Zn-белок); и/и неионные поверхностно-активные
34 вещества, такие как полиэтиленгликоль (PEG). Иллюстративные фармацевтически

1 приемлемые носители в данном документе дополнительно включают средства
2 диспергирования лекарственных средств в интерстициальном пространстве, такие как
3 растворимые нейтрально-активные гликопротеины гиалуронидазы (sHASEGP), например,
4 растворимые гликопротеины гиалуронидазы PH-20 человека, такие как rHuPH20
5 (HYLENEX®, Baxter International, Inc.). Определенные иллюстративные sHASEGP и
6 способы применения, в том числе rHuPH20, описаны в патентных публикациях США №№
7 2005/0260186 и 2006/0104968. В соответствии с одним аспектом sHASEGP комбинируют с
8 одним или несколькими дополнительными гликозаминогликаназами, такими как
9 хондроитиназы.

10
11 Иллюстративные лиофилизированные составы антител или иммуноконъюгатов описаны в
12 патенте США № 6267958. Водные составы антител или иммуноконъюгатов включают
13 составы, описанные в патентах США № 6177586 и WO 2006/044908, при этом последние
14 составы включают гистидин-ацетатный буфер.

15
16 Состав в данном документе может также содержать более одного активного ингредиента,
17 необходимого для конкретного показания, подлежащего лечению, предпочтительно те,
18 которые обладают дополнительными активностями, которые не оказывают
19 нежелательного влияния друг на друга.

20
21 Активные ингредиенты могут быть захвачены в микрокапсулы, полученные, например, с
22 помощью методик коацервации или с помощью полимеризации на границе раздела фаз,
23 например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и
24 поли(метилметцилатные) микрокапсулы соответственно, в коллоидных системах доставки
25 лекарственных средств (например, липосомах, альбуминовых микросферах,
26 микроэмульсиях, наночастицах и нанокапсулах) или в макроэмульсиях. Такие методики
27 описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

28
29 Можно приготовить препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры
30 препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из
31 твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело или иммуноконъюгат, при этом
32 матрицы находятся в форме изделий определенной формы, например, пленок или
33 микрокапсул. Составы, подлежащие применению для *in vivo* введения, как правило,

1 являются стерильными. Стерильность может быть легко достигнута, например, с
2 помощью фильтрации через стерильные фильтрационные мембраны.

3
4 Любая из антигенсвязывающих молекул, антител к неправильно свернутому TDP-43 или
5 иммуноконъюгатов, предусмотренных в данном документе, может быть использована в
6 способах, например, в терапевтических способах.

7
8 В соответствии с другим аспектом предусмотрено антитело к неправильно свернутому
9 TDP-43 или иммуноконъюгат для применения в качестве лекарственного препарата. В
10 соответствии с дополнительными аспектами предусмотрено антитело к неправильно
11 свернутому TDP-43 или иммуноконъюгат для применения в способе лечения. В
12 соответствии с определенными вариантами осуществления предусмотрено антитело к
13 неправильно свернутому TDP-43 или иммуноконъюгат для применения в
14 предупреждении, диагностике и/или лечении протеинопатии TDP-43. В соответствии с
15 предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предусмотрено
16 антитело к неправильно свернутому TDP-43 или иммуноконъюгат для применения в
17 предупреждении, диагностике и/или лечении нарушения или патологии, ассоциированных
18 с агрегатами TDP-43, в том числе, без ограничения, лобно-височной деменции (FTD),
19 амиотрофического латерального склероза (ALS), болезни Альцгеймера (AD) и/или
20 болезни Паркинсона (PD).

21
22 В соответствии с дополнительным аспектом в настоящем изобретении предусмотрено
23 применение антитела к неправильно свернутому TDP-43 или иммуноконъюгата при
24 изготовлении или получении лекарственного препарата. В соответствии с одним таким
25 вариантом осуществления способ дополнительно включает введение индивидууму
26 эффективного количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического
27 средства, например, как описано ниже.

28
29 «Субъектом» или «индивидуумом» или «пациентом» в соответствии с любым из
30 указанных выше вариантов осуществления может быть животное, млекопитающее,
31 предпочтительно человек.

32
33 В соответствии с дополнительным аспектом в настоящем изобретении предусмотрены
34 фармацевтические составы, содержащие любое из антител к неправильно свернутому

1 TDP-43 или иммуноконъюгат, предусмотренные в данном документе, например, для
2 применения в любом из указанных выше терапевтических способов. В соответствии с
3 одним вариантом осуществления фармацевтический состав содержит любое из антител к
4 неправильно свернутому TDP-43 или иммуноконъюгаты, предусмотренные в данном
5 документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В соответствии с другим вариантом
6 осуществления фармацевтический состав содержит любое из антител к неправильно
7 свернутому TDP-43 или иммуноконъюгаты, предусмотренные в данном документе, и по
8 меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, например, как описано
9 ниже.

10
11 Антитела или иммуноконъюгаты по настоящему изобретению могут быть использованы
12 либо отдельно, либо в комбинации с другими средствами в терапии. Например, антитело
13 или иммуноконъюгат по настоящему изобретению можно вводить по меньшей мере с
14 одним дополнительным терапевтическим средством.

15
16 Такие комбинированные виды терапии, отмеченные выше, включают комбинированное
17 введение (когда два или более терапевтических средства включены в те же самые или
18 отдельные составы) и раздельное введение, и в этом случае введение антитела или
19 иммуноконъюгата по настоящему изобретению может происходить до, одновременно
20 и/или после введения дополнительного терапевтического средства и/или адъюванта.
21 Антитела или иммуноконъюгаты по настоящему изобретению также можно использовать
22 в сочетании с лучевой терапией.

23
24 Антитело или иммуноконъюгат по настоящему изобретению (и любое дополнительное
25 терапевтическое средство) можно вводить любым подходящим способом, в том числе с
26 помощью парентерального, внутрилегочного и интраназального, и, при необходимости
27 для местного лечения, внутриочагового, внутриматочного или внутрипузырного введения.
28 Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное,
29 внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. Дозирование может
30 осуществляться любым подходящим способом, например путем инъекций, таких как
31 внутривенные или подкожные инъекции, частично в зависимости от того, является ли
32 введение кратковременным или хроническим. Различные схемы дозирования, в том числе,
33 без ограничения, однократные или многократные введения в различные моменты
34 времени, болюсное введение и пульсовая инфузия, предусмотрены в данном документе.

1
2 Антитела или иммуноконъюгаты по настоящему изобретению должны быть
3 сформулированы, дозированы и введены способом, соответствующим надлежащей
4 медицинской практике. Факторы, подлежащие рассмотрению в данном контексте,
5 включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее,
6 подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения,
7 место доставки средства, способ введения, график введения и другие факторы, известные
8 врачам. Антитело или иммуноконъюгат не составляют, но необязательно составляют с
9 одним или несколькими средствами, используемыми в настоящее время для
10 предупреждения или лечения рассматриваемого нарушения. Эффективное количество
11 таких других средств зависит от количества антитела или иммуноконъюгата,
12 присутствующих в составе, типа нарушения или лечения и других факторов,
13 обсуждаемых выше. Они обычно используются в тех же дозировках и с путями введения,
14 как описано в данном документе, или от приблизительно 1 до 99% доз, описанных в
15 данном документе, или в любой дозе и любым путем, который эмпирически/клинически
16 определен как подходящий.

17
18 Для предупреждения или лечения заболевания соответствующая доза антитела или
19 иммуноконъюгата по настоящему изобретению (при использовании отдельно или в
20 комбинации с одним или несколькими другими дополнительными терапевтическими
21 средствами) будет зависеть от типа заболевания, подлежащего лечению, типа антитела
22 или иммуноконъюгата, степени тяжести и течения заболевания, независимо от того,
23 вводят ли антитело или иммуноконъюгат в профилактических или терапевтических целях,
24 предшествующей терапии, клинического анамнеза пациента и реакции на антитело или
25 иммуноконъюгат и усмотрения лечащего врача. Антитело или иммуноконъюгат
26 соответствующим образом вводят пациенту за один раз или в течение серии процедур. В
27 зависимости от типа и тяжести заболевания, от приблизительно 1 мкг/кг до 15 мг/кг
28 (например, 0,1 мг/кг-10 мг/кг) антитела или иммуноконъюгата могут представлять собой
29 исходную потенциальную дозу для введения пациенту, будь то, например, одно или
30 несколько отдельных введений или непрерывная инфузия. Одна типичная суточная доза
31 может варьироваться от приблизительно 1 мкг/кг до 100 мг/кг или более, в зависимости от
32 факторов, упомянутых выше. В случае повторных введений в течение нескольких дней
33 или дольше, в зависимости от состояния, лечение будет, как правило, поддерживаться до
34 тех пор, пока не произойдет необходимое подавление симптомов заболевания. Одна

1 иллюстративная доза антитела или иммуноконъюгата должна находиться в диапазоне от
2 приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг. Таким образом, пациенту может
3 быть введена одна или несколько доз приблизительно 0,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 4,0 мг/кг или 10
4 мг/кг (или любая их комбинация). Такие дозы могут вводиться периодически, например,
5 каждую неделю или каждые три недели (например, так, чтобы пациент получал от
6 приблизительно двух до приблизительно двадцати или, например, приблизительно шесть
7 доз антитела). Может быть назначена начальная более высокая нагрузочная доза, за
8 которой следует одна или несколько более низких доз. Однако могут быть пригодны
9 другие схемы дозирования. Результативность такой терапии легко отслеживается с
10 помощью стандартных методик и анализов.

11
12 Следует понимать, что любой из вышеуказанных составов или терапевтических способов
13 может быть осуществлен с использованием как иммуноконъюгата по настоящему
14 изобретению, так и антитела к неправильно свернутому TDP-43.

15
16 В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрено изделие,
17 содержащее материалы, пригодные для лечения, предупреждения и/или диагностики
18 нарушений, описанных выше. Изделие содержит контейнер и этикетку или инструкцию
19 по применению препарата на контейнере или в связи с ним. Подходящие контейнеры
20 включают, например, бутылки, флаконы, шприцы, мешки с растворами для внутривенных
21 инъекций и др. Контейнеры могут быть изготовлены из ряда материалов, таких как стекло
22 или пластмасса. Контейнер содержит композицию, которая сама по себе или в
23 комбинации с другой композицией является эффективной для лечения, предупреждения
24 и/или диагностики нарушения и может иметь стерильный порт доступа (например,
25 контейнер может представлять собой мешок с раствором для внутривенных инъекций или
26 флакон, имеющий пробку, прокалываемую гиподермической иглой для инъекций). По
27 меньшей мере, одно активное средство в композиции представляет собой антитело или
28 иммуноконъюгат по настоящему изобретению. Этикетка или инструкция по применению
29 препарата указывает, что композиция используется для лечения выбранного состояния.
30 Кроме того, изделие может содержать (a) первый контейнер с содержащейся в нем
31 композицией, при этом композиция содержит антитело или иммуноконъюгат по
32 настоящему изобретению; и (b) второй контейнер с содержащейся в нем композицией,
33 при этом композиция содержит дополнительное терапевтическое средство. Изделие в
34 соответствии с указанным вариантом осуществления настоящего изобретения может

1 дополнительно содержать инструкцию по применению препарата, указывающую, что
2 композиции можно применять для лечения конкретного состояния. В качестве
3 альтернативы или в качестве дополнения изделие может дополнительно содержать второй
4 (или третий) контейнер, содержащий фармацевтически допустимый буфер, такой как
5 бактериостатическую воду для инъекций (BWFI), фосфатно-солевой буферный раствор,
6 раствор Рингера или раствор декстрозы. Оно может дополнительно включать другие
7 вещества, предпочтительные с коммерческой точки зрения и с точки зрения потребителя,
8 в том числе, другие буферы, разбавители, наполнители, иглы и шприцы.

9
10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления способ сохранения
11 или увеличения емкости когнитивной памяти, двигательной и речевой функции или
12 предупреждения и/или замедления снижения емкости когнитивной памяти, двигательной
13 и речевой функции у субъекта, включающий введение связывающей молекулы по
14 настоящему изобретению, иммуноконъюгата по настоящему изобретению, композиции по
15 настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему
16 изобретению.

17
18 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления настоящее
19 изобретение относится к способу снижения уровня неправильно свернутого TDP-43,
20 включающему введение связывающей молекулы по настоящему изобретению,
21 иммуноконъюгата по настоящему изобретению, композиции по настоящему изобретению
22 или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

23
24 Способы по настоящему изобретению могут включать введение по меньшей мере
25 одного дополнительного лекарственного препарата, предпочтительно при этом
26 дополнительный лекарственный препарат выбирают, без ограничения, из
27 неврологических лекарственных средств, антител к бета-амилоиду, антител к тау-белку,
28 ингибиторов агрегации тау-белка, ингибиторов агрегации бета-амилоида, антител к
29 BACE1 и ингибиторов BACE1.

30
31 Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу обнаружения
32 неправильно свернутого TDP-43, включающему приведение в контакт образца со
33 связывающей молекулой по настоящему изобретению, предпочтительно при этом образец

1 представляет собой образец головного мозга, образец спинномозговой жидкости, образец
2 мочи или образец крови.

3

4 **Краткое описание чертежей**

5 **Фиг. 1.** Ответ на вакцину, измеряемый в плазме крови. Связывание с
6 рекомбинантным FL TDP-43 в случае антител, присутствующих в плазме крови от
7 иммунизированных мышей на 81-е сутки после первой иммунизации, определяли с
8 помощью непрямого ELISA. Использовали серийное разведение плазмы крови.
9 Результаты выражены в оптических плотностях (O.D.). Каждая кривая представляет
10 результаты от отдельной мыши.

11 **Фиг. 2.** Скрининг гибридом. Связывание антител от гибридом из слияний мыши
12 BALB/c оценивали в мультиплексном анализе Luminex в отношении пептида FL TDP-43 и
13 TDP-1. Данные представлены в виде корреляции связывания антител с двумя мишенями с
14 использованием мультиплексного анализа Luminex и показаны в виде средней
15 интенсивности флуоресценции (MFI).

16 **Фиг. 3.** Определение аффинности связывания (EC50) в отношении FL TDP-43
17 человека. Аффинность связывания (EC50) в отношении TDP-43 человека, пептида TDP-1
18 и нерелевантного пептида TDP-3 определяли в анализе Luminex. Данные представлены в
19 виде средней интенсивности флуоресценции (MFI).

20 **Фиг. 4.** Связывание антител с FL TDP-43 человека. Связывание с рекомбинантным
21 FL TDP-43 в отношении антител, полученных из стабильных гибридомных клонов,
22 определяли с помощью непрямого ELISA. Результаты выражены в оптических плотностях
23 (O.D.). Коммерческое антитело 2E2-D3 использовали в качестве положительного контроля
24 (+); ни один образец не использовали в качестве отрицательного контроля (-).
25 Используется то же наименование, что и в Табл. 5.

26 **Фиг. 5.** Картирование эпитопов в отношении антител, полученных из стабильных
27 гибридомных клонов, определяли с использованием непрямого ELISA с использованием
28 библиотеки 15-мерных пептидов, охватывающих последовательность TDP-43 человека от
29 199 до 285 (A), и с использованием библиотеки 8-мерных пептидов, охватывающих
30 последовательность TDP-43 человека от 210 до 231 (B). Результаты выражены в виде
31 оптической плотности (O.D.). Каждый столбец представляет данные для отдельного
32 антитела. Используется то же наименование, что и в Табл. 5. Антитело 2E2-D3
33 использовали в качестве контроля.

1 **Фиг. 6.** Обнаружение TDP-43 в тканях от пациента с FTD типа A/C.
2 Имуногистохимический анализ осуществляли на замороженных срезах толщиной 10 мкм
3 из лобной коры головного мозга пациента с FTD с патологией типа A/C (A) и на срезах
4 головного мозга от контрольного донора соответствующего возраста (B) с
5 использованием флуоресцентной детекции вторичных антител. Антитела по настоящему
6 изобретению специфически связываются с неправильно свернутым агрегированным TDP-
7 43 в цитоплазме при патологии типа A и не связываются с физиологическим ядерным
8 TDP-43 у пациента или в контрольном головном мозге. Следующие антитела
9 использовали в качестве контроля: кроличье поликлональное универсальное антитело к
10 TDP-43 (Proteintech, 10782-2-AP) для обнаружения патологических включений и
11 физиологического ядерного TDP-43; кроличье моноклональное фосфорилированное
12 антитело к TDP-43 p409/410 (Cosmobio, TTP-TD-P02) для обнаружения патологического
13 агрегированного и фосфорилированного TDP-43.

14 **Фиг. 7.** Обнаружение TDP-43 в тканях от пациента с FTD типа B.
15 Имуногистохимический анализ осуществляли на залитых парафином срезах толщиной 6
16 мкм из гиппокампа (A) и лобной коры головного мозга (B) пациента с FTD с патологией
17 типа B с помощью обнаружения DAB. Антитела по настоящему изобретению
18 специфически связываются с агрегированным TDP-43 в цитоплазме при патологии типа B
19 и не связываются с физиологическим ядерным TDP-43.

20 **Фиг. 8.** Оценка avidности с использованием SPR. Сенсограмма, демонстрирующая
21 связывание клонов 401A2A7 (Фиг. 8A) и 401A2C6 (Фиг. 8B) с мономером FL TDP-43
22 человека, ковалентно связанным с сенсорным чипом ViaCore. Антитело 2E2-D3
23 использовали в качестве контроля. Использовали модель связывания 1:1, которая показана
24 в виде наложения. Ось X указывает время (единицы = секунды). На оси Y указаны
25 резонансные единицы (RU).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Примеры

I. Пример 1: Приготовление вакцинной композиции TDP-43

Антигенные конструкции на основе липосом получали в соответствии с протоколами, опубликованными в WO2012/055933. Липосомную вакцину с пептидом TDP-1 в качестве антигена использовали для генерации антител. Вкратце, DMPC, липиды DMPG (оба от Lipoid AG, Швейцария), холестерин и монофосфорилгексаацил-липид А 3-деацил синтетический (3D-(6-ацил) PHAD®) (Avanti Polar Lipids, Алабама, США) в молярном соотношении 9:1:7:0,05 соответственно солюбилизировали в EtOH при 60 °C в течение 30 минут. Изготавливали дополнительную идентичную партию, но без адьюванта для бустинг-прививок. Многослойные липосомы экстрадировали (EmulsiFlex-C5, Avestin, Германия) через поликарбонатные фильтры Whatman с размером пор 0,08 мкм. Пептид TDP-1, используемый в качестве антигена, конъюгировали с липосомами с использованием сочетания цистеин-малеимид. Пептид TDP-1 восстанавливали с помощью TCEP (Sigma-Aldrich, Швейцария) при молярном соотношении TCEP/пептид 100:1 в течение 30 минут при комнатной температуре. TDP-1 дополнительно связывали с DSPEPEG (2000) малеимид-липидом (Avanti Polar Lipids) при молярном соотношении липид/белок 30:1 при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Связанный продукт инкубировали с предварительно сформированными липосомами в течение 15 часов при 37 °C. Липосомы дополнительно подвергали ультрафильтрации и диафильтрации в PBS, pH 7,4, стерильно фильтровали, пропуская через 0,2 мкм мембранные шприц-фильтры из полиэфирсульфона (PES) и хранили при 5 °C до введения.

Таблица 3: Описание белковых и пептидных антигенов TDP-43

SEQ ID NO	Определение	Аминокислотная последовательность (1-буквенный код)
SEQ ID NO: 1	Q13148 TADBP_HUMAN TAR ДНК- связывающий белок 43 а.к. 1-414	MSEYIRVTEPSEDDGTVLLSTVTATVLLSTVTAQF PGACGLRYRNPVSQCMRGVRLVEGILHAPDAGW GNLVYVVNYPKDNKRKMDETDASSAVKVKRAV QKTSDLIVLGLPWKTTEQDLKEYFSTFGEVLMVQ VKKDLKTGHSKGFVRFTEYETQVKVMSQRHM IDGRWCCKLPNSKQSQDEPLRSRKVFVGRCTED MTEDELREFFSQYGDVMDVFIPKPFRAFAFVTF DDQIAQSLCGEDLIKGISVHISNAEPKHNSNRQLE RSGRFGGNPGGFGNQQGGFGNSRGGGAGLGNQ SNMGGGMNFGAFSINPAMMAAAQAALQSSWGM

		MGMLASQQNQSGPSGNNQNQGNMQREPNQAFG SGNNSYSGSNSGAAIGWGSASNAGSGSGFNNGGFG SSMDSKSSGWGM
SEQ ID NO: 2	TDP-1 а.к. 212-272 (61 а.к.)	SQYGDVMDVFIPKPFRAFAFVTFADDQIAQSLCG EDLIKGISVHISNAEPKHNSNRQLER
SEQ ID NO: 3	TDP-3 а.к. 310-370 (61 а.к.)	CGMNFGAFSINPAMMAAAQAALQSSWGMMGML ASQQNQSGPSGNNQNQGNMQREPNQAFGSG

1
2
3

4 II. Пример 2: Генерация антител к TDP-43

5 А. Иммунизация мышей

6 Самок мышей дикого типа C57BL/6J^{OlaHsd} (C57BL/6) и BALB/c ^{OlaHsd} (BALB/c)
7 (Харлан, США) получали в возрасте 9 недель. Вакцинации начали в 10 недель. Мышей
8 вакцинировали пептидом TDP-1 (198 мкг/мл), представленным на поверхности липосом в
9 присутствии MPLA в качестве адъюванта (97 мкг/мл).

10 Мышей вакцинировали путем подкожной инъекции (s.c.) в 0-е, 4-е, 8-е, 22-е, 36-е и
11 62-е сутки. У мышей брали кровь и гепаринизировали плазму крови, приготовленную за 7
12 дней до иммунизации (доиммунная плазма крови) и в 15-е, 29-е, 43-е и 81-е сутки после
13 первой иммунизации. Мышей, использовавшихся для слияния миеломы, дополнительно
14 вакцинировали тремя ежедневными бустерными инъекциями TDP-1 на i.p. инъекцию без
15 адъюванта.

16

17 Таблица 4: Мыши и протоколы вакцинации

18

Исследуемая группа	Линия мышей	TDP-1 мкг/инъекция	Адъювант	Путь вакцинации
C	C57BL/6	39,6	MPLA	s.c.
D	BALB/C	39,6	MPLA	s.c.

19

20 В. Количественная оценка антиген-специфических антител после 21 иммунизации

22 Антиген-специфические IgG ответы определяли с помощью ELISA. Вкратце,
23 планшеты покрывали 1 мкг/мл рекомбинантного полноразмерного TDP-43 человека
24 (recFL TDP-43) в карбонатном буфере в течение ночи при 4 °C. После промывания PBS-
25 0,05% Tween 20 и блокировки 1% BSA в планшеты добавляли серийные разведения
26 плазмы крови и инкубировали при 37 °C в течение двух часов. В качестве положительного

1 контроля использовали коммерческое мышинное моноклональное антитело 2E2-D3
2 (Abcam). После промывания планшеты инкубировали с конъюгированным с щелочной
3 фосфатазой (AP) антителом к мышинному IgG (Jackson ImmunoResearch, серия 123565,
4 разведенного при 1/1000) в течение 1 часа при 37 °С. После заключительного промывания
5 планшеты инкубировали в течение 30 минут, 1 часа или 2 часов с субстратом AP (п-
6 нитрофенилфосфат динатрийгексагидрат; pNPP) и считывали при 405 нм с
7 использованием устройства для планшет-ридера для ELISA. Результаты (Фиг.1)
8 выражены в виде оптической плотности (O.D).

9

10 **С. Генерация гибридом и отбор для субклонирования**

11 Мышей умерщвляли и проводили слияние с клетками миеломы с использованием
12 спленоцитов от двух отдельных мышей. Для скрининга продуктов слияния анализировали
13 разведение супернатанта 1:32 с использованием мультиплексного анализа на основе
14 гранул Luminex (Luminex, Нидерланды). Гранулы Luminex конъюгировали с FL TDP-43,
15 пептидом TDP-1 или пептидом TDP-3 (нерелевантной мишенью) и с захватом IgG
16 антителами к мышинному IgG-Fc, специфическому по отношению к подклассами IgG1,
17 IgG2a, IgG2b, IgG2c и IgG3 (Jackson ImmunoResearch, США). Связывание с гранулами,
18 конъюгированными с FL TDP-43 и пептидом TDP-1, выявило 153 удара, полученных от
19 мыши из группы D (BALB/C) (Фиг. 2).

20 Жизнеспособные гибридомы выращивали с использованием сывороточных
21 селекционных сред, и лучшие гибридомы, связывающиеся с обеими мишенями, затем
22 отбирали для субклонирования. После ограничивающего разведения клональные
23 гибридомы выращивали в среде с низким содержанием иммуноглобулина и отбирали
24 стабильные колонии для скрининга и отбора антител. Антитела, показанные в Табл. 4,
25 идентифицировали в результате указанного скрининга.

26 **III. Пример 3: Определение аффинности связывания (EC50)**

27 Анализы Luminex с серийным разведением антител проводили, как описано ранее,
28 для определения половины максимальной эффективной концентрации (EC50) связывания
29 антител с FL TDP-43, пептидом TDP-1 или пептидом TDP-3 (нерелевантной мишенью).
30 Результаты для подгруппы антител показаны на Фиг. 3. Значения EC50 приведены в Табл.
31 5. Все исследованные антитела связываются с полноразмерным TDP-43 и пептидом TDP-1
32 с высокой аффинностью (связывания с неродственным пептидом TDP-3 не наблюдалось).

33

Таблица 5: Значения EC50, определяемые с помощью анализа Lumindex

Номера клонов, используемые на Фиг. 5 и 6	Клон гибридомы	Название антитела	Изотип	EC50 (пМ), белок TDP-43	EC50 (пМ), пептид TDP-1	EC50 (пМ), пептид TDP-3
1	401A2A7	ACI-7062-401A2-Ab1	IgG1, каппа	20	<10	связывание отсутствует
2	401A2C6	ACI-7062-401A2-Ab2	IgG1, каппа	15	<10	связывание отсутствует
3	404D6A9	ACI-7062-404D6-Ab1	IgG3, каппа	<10	<10	связывание отсутствует
4	404D6E11	ACI-7062-404D6-Ab2	IgG3, каппа	<10	<10	связывание отсутствует
5	406E3D5	ACI-7062-406E3-Ab1	IgG2a, каппа	<10	<10	связывание отсутствует
6	406E3G10	ACI-7062-406E3-Ab2	IgG2a, каппа	10	<10	связывание отсутствует
7	410H3B9	ACI-7062-410H3-Ab1	IgG1, каппа	30	<10	связывание отсутствует
8	410H3G7	ACI-7062-410H3-Ab2	IgG1, каппа	25	<10	связывание отсутствует
9	412A7B7	ACI-7062-412A7-Ab1	IgG2b, каппа	30	<10	связывание отсутствует
10	412E12A2	ACI-7062-412E12-Ab1	IgG1, каппа	20	<10	связывание отсутствует
11	412E12F8	ACI-7062-412E12-Ab2	IgG1, каппа	25	<10	связывание отсутствует
12	414A5D2	ACI-7062-414A5-Ab1	IgG2a, каппа	100	<10	связывание отсутствует
13	414A5H4	ACI-7062-414A5-Ab2	IgG2a, каппа	115	<10	связывание отсутствует
14	415C4C6	ACI-7062-415C4-Ab1	IgG1, каппа	<10	<10	связывание отсутствует
15	415C4F11	ACI-7062-415C4-Ab2	IgG1, каппа	<10	<10	связывание отсутствует
16	415H10A1	ACI-7062-415H10-Ab1	IgG3, каппа	180	<10	связывание отсутствует
17	415H10B7	ACI-7062-415H10-Ab2	IgG3, каппа	160	<10	связывание отсутствует
18	416A11B3	ACI-7062-416A11-Ab1	IgG2a, каппа	15	<10	связывание отсутствует
19	416A11G11	ACI-7062-416A11-Ab2	IgG2a, каппа	15	<10	связывание отсутствует

1 IV. Пример 4: Связывание антител с FL TDP-43 человека

2 Связывание антител с FL TDP-43 человека определяли с помощью непрямого
3 ELISA. Покрытие производили в течение ночи в карбонатном буфере при 4 °С. Планшеты
4 тщательно промывали 0,05% Tween-20/PBS и затем блокировали 1% альбумином бычьей
5 сыворотки (BSA) в 0,05% Tween-20/PBS в течение 1 часа при 37 °С. Антитело,
6 содержащееся в супернатанте гибридомы, затем добавляли в концентрации 1 мкг/мл и
7 инкубировали в течение 2 часов при 37 °С, после чего планшеты промывали, как описано
8 ранее. AP-конъюгированное вторичное антитело к мышинному IgG (Jackson
9 Immunoresearch Laboratories, Великобритания) добавляли в разведении 1/1000 в 0,05%
10 Tween-20/PBS на 1 час при 37 °С. После заключительной промывки планшеты
11 инкубировали с раствором субстрата фосфатазы pNPP (Sigma-Aldrich, Швейцария) и
12 считывали при 405 нм с использованием устройства планшет-ридера для ELISA (Tecan,
13 Швейцария; Фиг. 4). Все исследованные клоны связываются с полноразмерным TDP-43 с
14 различными аффинностями.

15 V. Пример 5: Картирование эпитопов

16 Безсывороточные супернатанты собирали из стабильных гибридом. Супернатанты,
17 содержащие антитела, представляющие интерес, затем подвергали скринингу с помощью
18 непрямого анализа ELISA для определения эпитопов. Эпитопы картировали с
19 использованием библиотеки 15-мерных пептидов TDP-43. Вкратце, 96-луночные
20 планшеты для ELISA, покрытые стрептавидином, инкубировали с 5 мкг/мл
21 биотинилированных 15-мерных пептидов, включающих аминокислоты (aa) 199-285 TDP-
22 43 человека со смещением 9 аминокислот и перекрытием 6 аминокислот. Пептидные
23 последовательности представлены в Табл. 5. Планшеты тщательно промывали 0,05%
24 Tween-20/PBS и затем блокировали 1% альбумином бычьей сыворотки (BSA) в 0,05%
25 Tween-20/PBS в течение 1 часа при 37 °С. Антитело, содержащееся в супернатанте
26 гибридомы, затем добавляли в указанных разведениях и инкубировали в течение 2 часов
27 при 37 °С, после чего планшеты промывали, как описано ранее. AP-конъюгированное
28 вторичное антитело к мышинному IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories,
29 Великобритания) добавляли в разведении 1/1000 в 0,05% Tween-20/PBS на 1 час при 37
30 °С. После заключительной промывки планшеты инкубировали с раствором субстрата AP
31 pNPP (Sigma-Aldrich, Швейцария) и считывали при 405 нм с использованием устройства
32 планшет-ридера для ELISA (Tecan). Результаты показаны на Фиг. 5А, а значения OD в
33 отношении связывания с пептидами TP-24 и TP-25 представлены в Табл. 7. Все 19 антител

1 связываются в последовательности SEQ ID NO: 4 REFFSQYGDVMDVFIPKPFRAFAF
 2 (пептиды TP-24 и TP-25, как представлено в Табл. 6).

3

4 **Таблица 6: Последовательность 15-мерных пептидов для картирования эпитопов**

5

Название пептида	Последовательность
TP-23	TEDMTEDELREFFSQ
TP-24	REFFSQYGDVMDVFI
TP-25	VMDVFIPKPFRAFAF
TP-26	FRAFAFVTFADDQIA
TP-27	ADDQIAQSLCGEDLI
TP-28	CGEDLIKGISVHIS
TP-29	ISVHISNAEPKHNSN
TP-30	PKHNSNRQLERSGRF
TP-31	ERSGRFGGNPGGFGN

6

7 **Таблица 7: Значения OD для связывания с пептидами TP-24 и TP-25**
 8 **(определенные в Табл. 6)**

9

Клон гибридомы	TP-24	TP-25
401A2A7	2,2	1,2
401A2C6	2,5	1,0
404D6A9	3,9	0,9
404D6E11	4,0	0,9
406E3D5	3,0	1,0
406E3G10	3,4	0,9
410H3B9	3,8	0,8
410H3G7	3,8	0,9
412A7B7	4,0	1,4
412E12A2	3,2	1,2
412E12F8	3,4	1,1
414A5D2	3,9	1,2
414A5H4	3,2	1,2
415C4C6	3,8	1,2
415C4F11	3,4	1,2
415H10A1	3,9	1,3
415H10B7	3,9	1,2
416A11B3	2,9	0,9
416A11G11	1,5	0,9

10

1 Кроме того, антитела исследовали с помощью непрямого ELISA с использованием
 2 пептидной библиотеки из 8-мерных пептидов с перекрытием 7 аминокислот,
 3 охватывающих последовательность TDP-43 человека от 210 до 231, с использованием
 4 того же самого способа ELISA, который описан ранее в данном разделе. Пептидные
 5 последовательности показаны в Табл. 8, а результаты ELISA показаны на Фиг. 5B.
 6 Антитело 2E2-D3 (Abcam) с заявленным эпитопом 205-222 использовали в качестве
 7 контроля и оно не связывалось с остатками 215-222 TDP-43 (Zhang et al. (2008)
 8 *Neuroscience Letters* 434, Issue 2, pp. 170-4). Все исследуемые антитела связываются в
 9 последовательности пептида GDVMDVFI (SEQ ID NO: 5, остатки 215-222 TDP-43).
 10 Результаты также показывают, что контрольное антитело не связывает ни один из
 11 пептидов, что указывает на то, что оно имеет эпитоп, отличный от антител,
 12 представленных в данном документе.

13

14 **Таблица 8: Последовательность 8-мерных пептидов для картирования эпитопов**

15

Название пептида	Последовательность
TDP-208	REFFSQYG
TDP-209	EFFSQYGD
TDP-210	FFSQYGDV
TDP-211	FSQYGDVM
TDP-212	SQYGDVMD
TDP-213	QYGDVMDV
TDP-214	YGDVMDVF
TDP-215	GDVMDVFI
TDP-216	DVMDVFIP
TDP-217	VMDVFIPK
TDP-218	MDVFIPKP
TDP-219	DVFIPKPF
TDP-220	VFIPKPF
TDP-221	FIPKPFRA
TDP-222	IPKPFRAF
TDP-223	PKPFRAFA
TDP-224	KPFRAFAF
TDP-220	VFIPKPF

VI. Пример 6: Детекция TDP-43 в тканях головного мозга от пациентов с FTD/ALS

Целевое взаимодействие оценивали в иммуногистохимических экспериментах на тканях головного мозга пациентов с FTD. Образцы головного мозга, ткани людей с FTD получали из The Netherlands Brain Bank (лобная кора головного мозга), Netherlands Institute for Neuroscience, Амстердам (открытый доступ: www.brainbank.nl). Весь материал получали от доноров, у которых NBB получил письменное информированное согласие на вскрытие головного мозга и использование материала и клинической информации в исследовательских целях. Также ткани людей с FTD получали из the Department of Neuropathology, University Hospital Tübingen (лобная кора головного мозга и гиппокамп). Иммуногистохимический анализ проводили на замороженных срезах толщиной 10 мкм, с использованием флуоресцентного детектирования вторичных антител, или на срезах, погруженных в парафин, толщиной 6 мкм, с использованием детекции DAB. Следующие антитела использовали в качестве контроля: кроличье поликлональное универсальное антитело к TDP-43 (Proteintech, 10782-2-AP) для обнаружения патологических включений и физиологического ядерного TDP-43; кроличье моноклональное фосфорилированное антитело к TDP-43 p409/410 (Cosmobio, T1P-TD-P02) и крысиное моноклональное фосфорилированное антитело TDP-43 p409/410 (Millipore, MAB N14) для обнаружения патологического агрегированного и фосфорилированного TDP-43.

Антитела в настоящем изобретении специфически связываются с неправильно свернутым агрегированным TDP-43 в цитоплазме при патологии типа A/C (Фиг. 6) и при патологии типа B (Фиг. 7) и не связываются с физиологическим ядерным TDP-43 у пациента или в контрольном головном мозге. Оценка связывания и соотношения сигнала к фоновому значению приведена в Табл. 9.

Таблица 9: Детекция TDP-43 в тканях головного мозга от пациентов с FTD/ALS

Клон гибридомы	ИНС детекция неправильно свернутых агрегатов – патология FTD типа А	ИНС детекция ядерного физиологического TDP-43 – патология FTD типа А	ИНС детекция неправильно свернутых агрегатов - патология FTD типа В
401A2A7	++	+/-	Н.д.
401A2C6	+++	+/-	+++
404D6A9	++	-	Н.д.

404D6E11	+	-	Н.д.
406E3D5	+	-	+
406E3G10	++	-	Н.д.
410H3B9	++	-	+++
410H3G7	+++	-	Н.д.
412A7B7	+++	-	+++
412E12A2	+++	-	++
412E12F8	+++	-	Н.д.
414A5D2	++	-	++
414A5H4	++	-	Н.д.
415C4C6	++	-	++
415C4F11	++	-	Н.д.
415H10A1	++	-	Н.д.
415H10B7	+++	-	Н.д.
416A11B3	++	-	+
416A11G11	++	-	Н.д.

1 Н.д. – данные не доступны; - отсутствует; +/- не четкая; + слабая; ++ средняя; +++
2 избыточная
3

4 VII. Пример 7: Измерения аффинности/авидности с помощью SPR

5 Аффинность связывания в отношении FL TDP-43 оценивали путем определения
6 константы диссоциации (KD) с использованием поверхностного плазмонного резонанса
7 (SPR; Biacore 8K, GE Healthcare Life Sciences). Антитело к мышинному IgG
8 иммобилизовали на сенсорном чипе CM5 Series S (GE Healthcare Life Sciences) с помощью
9 иммобилизации по аминокгруппе. Иммобилизацию антитела к IgG проводили в
10 концентрации 30 мкг/мл в 10 мМ ацетате натрия (pH 5,5) со скоростью потока 10 мкл/мин
11 в течение 500 с. Исследуемые очищенные антитела и контрольное антитело (2E2-D3)
12 инъецировали в концентрации 1 мкг/мл при скорости потока 10 мкл/мин в течение 500 с в
13 10 мМ Na-ацетате (pH 5,5). Для оценки KD аналит рекомбинантного мономера FL TDP-43
14 человека вводили в 2-кратных разведениях, начиная с 400 нМ и разбавляя до 1,6 нМ,
15 используя кинетику одного цикла. Белковый аналит вводили при скорости потока 20
16 мкл/мин в течение времени контакта 600 с и фазы диссоциации 1200 с без промежуточных
17 стадий регенерации. Результат, полученный из исследований кинетики, оценивали с
18 использованием анализа модели связывания 1:1. Аффинности к 16 антителам показаны в
19 Табл. 10.

20 Измерения авидности проводили на приборе SPR (Biacore T200, GE Healthcare Life
21 Sciences) с использованием сенсорных чипов CM5 Series S. Рекомбинантные мономеры
22 FL TDP-43 человека или агрегированные рекомбинантные FL TDP-43 человека

1 иммобилизовали на чипе CM5 с помощью иммобилизации по аминокгруппе, вводя при
 2 скорости потока 5 мкл/мин в течение 420 секунд. Условия оптимизировали таким
 3 образом, чтобы иммобилизовать белок с менее 200 RU. Связывание антител и
 4 контрольного антитела (2E2-D3) получали путем инъекции при: 1,37, 4,11, 12,33, 37, 111 и
 5 333 нМ в 1× PBS P + при скорости потока 50 мкл/мин в течение времени контакта 90 с и
 6 фазы диссоциации 600 с, с тремя циклами регенерации поверхности лиганда с помощью
 7 10 мМ глицин-HCl (pH 1,7). Кинетику анализировали с использованием модели подгонки
 8 1:1 (см. Фиг. 8).

9

10

Таблица 10: Данные об аффинности и авидности

Антитело	Аффинность SPR (кинетика одного цикла): KD [нМ] в отношении мономера TDP-43	Авидность SPR: KD [нМ] в отношении мономера TDP- 43	Авидность SPR: KD [нМ] в отношении агрегатов TDP-43
ACI-7062-401A2- Ab1	193	1,4	1,6
ACI-7062-401A2- Ab2	149	2.1	0,3
ACI-7062-404D6- Ab1	д.н.	д.н.	д.н.
ACI-7062-404D6- Ab2	д.н.	д.н.	д.н.
ACI-7062-406E3- Ab1	193	0,8	0,2
ACI-7062-406E3- Ab2	101	0,3	0,4
ACI-7062-410H3- Ab1	242	6,0	19,2
ACI-7062-410H3- Ab2	д.н.	2,5	31,0
ACI-7062-412A7- Ab1	66,1	1,0	0,3
ACI-7062-412E12- Ab1	327	1,0	0,9

ACI-7062-412E12-Ab2	184	1,3	0,4
ACI-7062-414A5-Ab1	145	3,0	д.н.
ACI-7062-414A5-Ab2	205	1,1	4,6
ACI-7062-415C4-Ab1	379	2,7	0,7
ACI-7062-415C4-Ab2	д.н.	1,1	1,2
ACI-7062-415H10-Ab1	д.н.	д.н.	д.н.
ACI-7062-415H10-Ab2	д.н.	1,1	д.н.
ACI-7062-416A11-Ab1	307	2,4	1,2
ACI-7062-416A11-Ab2	292	1,2	1,0

1
2

3 **VIII. Пример 8: Секвенирование антител**

4 Лизаты клеток клональных гибридом использовали для секвенирования генов
5 варибельной области. Гибридомы мыши собирали и лизировали с использованием
6 буфера для лизиса, содержащего соли гуанидиния, который дезактивирует РНКазы. Затем
7 геномную ДНК удаляли с помощью не содержащей РНКазы ДНКазы, а РНК очищали с
8 помощью аффинной колонки на основе диоксида кремния, используя несколько
9 промываний, и элюировали из колонки, используя воду, не содержащую РНКазу. После
10 извлечения РНК ее чистоту и концентрацию измеряли спектрофотометрически.
11 Целостность РНК оценивали на денатурирующем агарозном геле, а РНК подвергали
12 обратной транскрипции в кДНК с использованием обратной транскриптазы (RT). Перед
13 добавлением реакционной смеси РНК нагревали до 70 °С в течение 10 минут, чтобы
14 разрушить вторичные структуры РНК. Продукты RT непосредственно использовали для
15 амплификации ПЦР. Для высокоточной ПЦР-амплификации кДНК каждый из праймеров

1 вариабельной области, соответствующих различным семействам генов, кодирующих
2 антитела, смешивали индивидуально с константным праймером для VH и VL отдельно в
3 общем объеме реакционной смеси 50 мкл. В первом случае использовали пул
4 вырожденных праймеров (12 для VH и 12 для VL) и, в зависимости от результатов, второй
5 пул использовали для получения продуктов ПЦР. После реакции ПЦР продукты
6 анализировали с помощью гель-электрофореза на 2% агарозных гелях, окрашенных
7 бромидом этидия. Продукты ПЦР для VL и VH индивидуально очищали на агарозном
8 геле с использованием Tris-ацетат-EDTA (ТАЕ). Затем очищенные фрагменты,
9 вырезанные из геля, секвенировали, используя метод секвенирования с использованием
10 красителя. Для реакции секвенирования использовали те же самые праймеры, что и для
11 ПЦР. Секвенирование проводили в обоих направлениях, чтобы обеспечить перекрытие на
12 обоих концах. Последовательности анализировали с использованием множественного
13 выравнивания последовательностей (инструмент Clustal). Последовательности
14 аннотировали в соответствии с алгоритмом IMGT Colliers de Perles, как описано в Pommie
15 C et al., *Journal of Molecular Recognition*, 17, 17-32 (2004). Последовательности белков для
16 выбранных вариабельных доменов тяжелой (VH) и легкой (VL) цепей и их определяющие
17 комплементарность области (CDR) показаны в Табл. 11.

18
19
20

1
2**Таблица 11: Последовательности переменных областей антител**

SEQ ID NO:	Описание, содержащее название антител и информацию о последовательности	Клон гибридомы	Последовательность
10	ACI-7062-401A2-Ab2-VL Пептидная последовательность переменного домена легкой цепи с хвостом	401A2C6	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNSGDQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFSLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFPT
11	ACI-7062-401A2-Ab2-VL FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
12	ACI-7062-401A2-Ab2-VL CDR1		KSSQSLNSGDQKNYLA
13	ACI-7062-401A2-Ab2-VL FR2		WYQQKPGQSPELLLY
14	ACI-7062-401A2-Ab2-VL CDR2		FASTRAS
15	ACI-7062-401A2-Ab2-VL FR3		GVPDRFIGSGSGTDFSLTISSVQA EDLADYFC
16	ACI-7062-401A2-Ab2-VL CDR3		QQHYSIPLT
17	ACI-7062-401A2-Ab2-VL FR4		FGAGTKLELKRA
18	ACI-7062-401A2-Ab2-VL Хвост		DAAPTVSIFPT
19	ACI-7062-401A2-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность переменного домена легкой цепи с хвостом		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTGGCGATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC

			AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCTCTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTA CTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCTGA TGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCTACC
20	ACI-7062-401A2-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSRFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAA QTNSMVTLGCLVKGYFP
21	ACI-7062-401A2-Ab2-VH FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFS
22	ACI-7062-401A2-Ab2-VH CDR1		RFGMH
23	ACI-7062-401A2-Ab2-VH FR2		WVRQAPEKGLEWVA
24	ACI-7062-401A2-Ab2-VH CDR2		YIRSGSDIIYYADSVKGR
25	ACI-7062-401A2-Ab2-VH FR3		RFTISRDNPENTLFLQMTSLRSE DTAMYCAR
26	ACI-7062-401A2-Ab2-VH CDR3		SGTTVPFDY
27	ACI-7062-401A2-Ab2-VH FR4		WGQGTSLTVSS

28	ACI-7062-401A2-Ab2-VH Хвост		AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFP
29	ACI-7062-401A2-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGGTTTGGAAATGCACTG GGTTCGCCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCAGCCAAAACG ACACCCCCATCTGTCTATCCAC TGGCCCCTGGATCTGCTGCCCA AACTAACTCCATGGTGACCCTG GGATGCCTGGTCAAGGGCTATT TCCCT
30	ACI-7062-412A7-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	412A7B7	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA DYFCQQHYIPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFP
31	ACI-7062-412A7-Ab1-VL FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
32	ACI-7062-412A7-Ab1-VL		KSSQSLNLSGNQKNYLA

	CDR1		
33	ACI-7062-412A7-Ab1-VL FR2		WYQQKPGQSPELLLY
34	ACI-7062-412A7-Ab1-VL CDR2		FASTRAS
35	ACI-7062-412A7-Ab1-VL FR3		GVPDRFIGSGSGTDFLT TISSVQA EDLADYFC
36	ACI-7062-412A7-Ab1-VL CDR3		QQHYSIPLT
37	ACI-7062-412A7-Ab1-VL FR4		FGAGTKLELKRA
38	ACI-7062-412A7-Ab1-VL Хвост		DAAPTVSIFP
39	ACI-7062-412A7-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTGGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTATTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTA CTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCTGA TGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCA
40	ACI-7062-412A7-Ab1-VH Пептидная		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG

	последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		LEWVAYIRSGSDIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSSAKTTPPSVYPLAPGCGD TTGSSVTLGC
41	ACI-7062-412A7-Ab1-VH FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFS
42	ACI-7062-412A7-Ab1-VH CDR1		SFGMH
43	ACI-7062-412A7-Ab1-VH FR2		WVRQAPEKGLEWVA
44	ACI-7062-412A7-Ab1-VH CDR2		YIRSGSDIYYADSVKGR
45	ACI-7062-412A7-Ab1-VH FR3		RFTISRDNPENTLFLQMTSLRSE DTAMYCAR
46	ACI-7062-412A7-Ab1-VH CDR3		SGTTVPFDY
47	ACI-7062-412A7-Ab1-VH FR4		WGQGTSLTVSS
48	ACI-7062-412A7-Ab1-VH Хвост		AKTTPPSVYPLAPGCGD TTGSSV TLGC
49	ACI-7062-412A7-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT

			AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAAGTCTC ACAGTCTCTTCAGCCAAAACA ACACCCCCATCAGTCTATCCAC TGGCCCCTGGGTGTGGAGATA CAACTGGTTCCTCCGTGACTCT GGGATGC
50	ACI-7062-406E3-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	406E3D5	DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC RSSQSIVHRSGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCFQGS HVPTFGAGTKLELKRA DAAPT VSI FPPSSE
51	ACI-7062-406E3-Ab1-VL FR1		DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC
52	ACI-7062-406E3-Ab1-VL CDR1		RSSQSIVHRSGNTYLE
53	ACI-7062-406E3-Ab1-VL FR2		WYLQKPGQSPKLLIY
54	ACI-7062-406E3-Ab1-VL CDR2		KVSNRFS
55	ACI-7062-406E3-Ab1-VL FR3		GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYYC
56	ACI-7062-406E3-Ab1-VL CDR3		FQGS HVPT
57	ACI-7062-406E3-Ab1-VL FR4		FGAGTKLELKRA
58	ACI-7062-406E3-Ab1-VL Хвост		DAAPT VSI FPPSSE
59	ACI-7062-406E3-Ab1-VL Нуклеотидная		GATGTTTTGATGACCCAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT

	последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		TGGAGATCGAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATCGTAGTGGAAACACCT ATTTAGAGTGGTACCTGCAGA AACCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTTACACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTTCACATGTTCCCAC GTTCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCTGATGC TGCACCAACTGTATCCATCTTC CCACCATCCAGTGAG
60	ACI-7062-406E3-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		QVTLKESGPAILQPSQTLTLTCSF SGFSLTTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYNTALKSR LTVSKDTSNNQVFLKIASVDTAD TATYYCARVYGNLYYFAYWGQ GTTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGY
61	ACI-7062-406E3-Ab1-VH FR1		QVTLKESGPAILQPSQTLTLTCSF SGFSLT
62	ACI-7062-406E3-Ab1-VH CDR1		TYGIGVG
63	ACI-7062-406E3-Ab1-VH FR2		WIRQPSGKGLEWLA
64	ACI-7062-406E3-Ab1-VH CDR2		HIWWNDNKYYNTALKS
65	ACI-7062-406E3-Ab1-VH FR3		RLTVSKDTSNNQVFLKIASVDTA DTATYYCAR

66	ACI-7062-406E3-Ab1-VH CDR3		VYGNLYYFAY
67	ACI-7062-406E3-Ab1-VH FR4		WGQGTTLTVSS
68	ACI-7062-406E3-Ab1-VH Хвост		AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSV TLGCLVKGY
69	ACI-7062-406E3-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGCGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA CCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAATGATAAT AAGTACTATAACACAGCCCTG AAGAGCCGGCTCACTGTCTCCA AGGATACCTCCAACAACCAGG TATTCCTCAAGATCGCCAGTGT AGACACTGCAGATACTGCCAC ATACTACTGTGCTCGAGTCTAT GGTAACCTGTACTACTTTGCCT ACTGGGGCCAAGGCACCACTC TCACAGTCTCCTCAGCCAAAAC AACAGCCCCATCGGTCTATCCA CTGGCCCCTGTGTGTGGAGATA CAACTGGCTCCTCGGTGACTCT AGGATGCCTGGTCAAGGGTTA T
70	ACI-7062-404D6-Ab2-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	404D6E11	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISC RSSQSIVHSGSNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLRISRVEADLGVY YCFQGS HVPTFGAGTKLELKRA

			DAAPTVSIFPPSS
71	ACI-7062-404D6-Ab2-VL FR1		DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC
72	ACI-7062-404D6-Ab2-VL CDR1		RSSQSIVHGSNGNTYLE
73	ACI-7062-404D6-Ab2-VL FR2		WYLQKPGQSPKLLIY
74	ACI-7062-404D6-Ab2-VL CDR2		KVSNRFS
75	ACI-7062-404D6-Ab2-VL FR3		GVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVE AEDLGVYYC
76	ACI-7062-404D6-Ab2-VL CDR3		FQGSHVPT
77	ACI-7062-404D6-Ab2-VL FR4		FGAGTKLELKRA
78	ACI-7062-404D6-Ab2-VL Хвост		DAAPTVSIFPPSS
79	ACI-7062-404D6-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATGGTTCTGGAAACACCTA TTAGAATGGTACCTGCAGAA ACCAGGCCAGTCTCCAAAGCT CCTGATCTACAAAGTTTCCAAC CGATTTTCTGGGGTCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAG GGACAGATTCACACTCAGGA TCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATCTGGGAGTTTATTACTGCTT TCAAGGTTACATGTTCCACG TTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAACGGGCTGATGCT

			GCACCAACTGTATCCATCTTCC CACCATCCAGT
80	ACI-7062-404D6-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSF SGFSLSTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDYKYYNTALKSR LTISKDTSNNRVFLKIASVDTAD TATYYCARVYGNLYYFDYWGQ GTTLTVSSATTTAPSW
81	ACI-7062-404D6-Ab2-VH FR1		QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSF SGFSL
82	ACI-7062-404D6-Ab2-VH CDR1		TYGIGVG
83	ACI-7062-404D6-Ab2-VH FR2		WIRQPSGKGLEWLA
84	ACI-7062-404D6-Ab2-VH CDR2		HIWWNDYKYYNTALKS
85	ACI-7062-404D6-Ab2-VH FR3		RLTISKDTSNNRVFLKIASVDTA DTATYYCAR
86	ACI-7062-404D6-Ab2-VH CDR3		VYGNLYYFDY
87	ACI-7062-404D6-Ab2-VH FR4		WGQGTTLTVSS
88	ACI-7062-404D6-Ab2-VH Хвост		ATTTAPSW
89	ACI-7062-404D6-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGGGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA GCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAAATGATTAT AAGTACTATAACACAGCCCTG

			AAGAGCCGGCTCACAAATCTCC AAGGATACCTCCAACAACCGG GTATTCCTCAAGATCGCCAGTG TGGACACTGCAGATACTGCCA CATACTACTGTGCTCGAGTCTA TGGTAACCTGTACTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCAGCTACAA CAACAGCCCCATCTTGGTCC
90	ACI-7062-410H3-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	410H3B9	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQLLNSGNQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFPT
91	ACI-7062-410H3-Ab1-VL FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
92	ACI-7062-410H3-Ab1-VL CDR1		KSSQLLNSGNQKNYLA
93	ACI-7062-410H3-Ab1-VL FR2		WYQQKPGQSPELLLY
94	ACI-7062-410H3-Ab1-VL CDR2		FASTRAS
95	ACI-7062-410H3-Ab1-VL FR3		GVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQA EDLADYFC
96	ACI-7062-410H3-Ab1-VL CDR3		QQHYSIPLT
97	ACI-7062-410H3-Ab1-VL FR4		FGAGTKLELKRA
98	ACI-7062-410H3-Ab1-VL Хвост		DAAPTVSIFPT
99	ACI-7062-410H3-Ab1-VL Нуклеотидная		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT

	последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTGGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCTGA TGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCTACC
100	ACI-7062-410H3-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAA QTNSMVTLGCLVKGYFP
101	ACI-7062-410H3-Ab1-VH FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFS
102	ACI-7062-410H3-Ab1-VH CDR1		SFGMH
103	ACI-7062-410H3-Ab1-VH FR2		WVRQAPEKGLEWVA
104	ACI-7062-410H3-Ab1-VH CDR2		YIRSGSDIYYADSVKGR
105	ACI-7062-410H3-Ab1-VH FR3		RFTISRDNPENTLFLQMTSLRSE DTAMYVCAR

106	ACI-7062-410H3-Ab1-VH CDR3		SGTTVPFDY
107	ACI-7062-410H3-Ab1-VH FR4		WGQGTSLTVSS
108	ACI-7062-410H3-Ab1-VH Хвост		AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGYFP
109	ACI-7062-410H3-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAAGTCTC ACAGTCTCTTCAGCCAAAACG ACACCCCCATCTGTCTATCCAC TGGCCCCTGGATCTGCTGCCCA AACTAACTCCATGGTGACCCTG GGATGCCTGGTCAAGGGCTATT TCCCT
110	ACI-7062-414A5-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	414A5D2	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLLNSSNQKNYLAWYQQ KPGQSPKLLVYFASTRESGVPDR FIGSGSGTDFLTINSVQAEDLA DYFCQQHYIPLTFGAGTKLELK

			RADAAPTVSIFPT
111	ACI-7062-414A5-Ab1-VL FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
112	ACI-7062-414A5-Ab1-VL CDR1		KSSQSLLNSSNQKNYLA
113	ACI-7062-414A5-Ab1-VL FR2		WYQQKPGQSPKLLVY
114	ACI-7062-414A5-Ab1-VL CDR2		FASTRES
115	ACI-7062-414A5-Ab1-VL FR3		GVPDRFIGSGSGTDFLTINSVQ AEDLADYFC
116	ACI-7062-414A5-Ab1-VL CDR3		QQHYSIPLT
117	ACI-7062-414A5-Ab1-VL FR4		FGAGTKLELKRA
118	ACI-7062-414A5-Ab1-VL Хвост		DAAPTVSIFPT
119	ACI-7062-414A5-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT AGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTAGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTA AACTTCTGGTATACTTTGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAACAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTA CT TCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCTGA

			TGCTGCACCAACTGTATCCATC TCCCTACC
120	ACI-7062-414A5-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIIYYADTVKGR FTISRDNPENTLFLEMTRLRSED AMYCYCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSVTLGCLVKGYFP
121	ACI-7062-414A5-Ab1-VH FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFS
122	ACI-7062-414A5-Ab1-VH CDR1		SFGMH
123	ACI-7062-414A5-Ab1-VH FR2		WVRQAPEKGLEWVA
124	ACI-7062-414A5-Ab1-VH CDR2		YIRSGSDIIYYADTVKGR
125	ACI-7062-414A5-Ab1-VH FR3		RFTISRDNPENTLFLEMTRLRSE DTAMYCYCAR
126	ACI-7062-414A5-Ab1-VH CDR3		SGTTVPFDY
127	ACI-7062-414A5-Ab1-VH FR4		WGQGTSLTVSS
128	ACI-7062-414A5-Ab1-VH Хвост		AKTTAPSVYPLAPVCGD TTGSSV TLGCLVKGYFP
129	ACI-7062-414A5-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT

			AATCTACTATGCAGACACAGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACAATCCCGAGAACACC CTGTTTTTGGAAATGACCAGAC TAAGGTCTGAGGACACGGCCA TGTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCAGCCAAAACA ACAGCCCCATCGGTCTATCCAC TGGCCCCTGTGTGTGGAGATAC AACTGGCTCCTCGGTGACTCTA GGATGCCTGGTCAAGGGTTATT TCCCTGA
130	ACI-7062-412E12-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	412E12A2	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNNSGDQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFSLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RADAAPTVSIFP
131	ACI-7062-412E12-Ab1-VL FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
132	ACI-7062-412E12-Ab1-VL CDR1		KSSQSLNNSGDQKNYLA
133	ACI-7062-412E12-Ab1-VL FR2		WYQQKPGQSPELLLY
134	ACI-7062-412E12-Ab1-VL CDR2		FASTRAS
135	ACI-7062-412E12-Ab1-VL FR3		GVPDRFIGSGSGTDFSLTISSVQA EDLADYFC
136	ACI-7062-412E12-Ab1-VL CDR3		QQHYSIPLT
137	ACI-7062-412E12-Ab1-VL		FGAGTKLELKRA

	FR4		
138	ACI-7062-412E12-Ab1-VL Хвост		DAAPTVSIFP
139	ACI-7062-412E12-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTGGCGATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCTCTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCTGA TGCTGCACCAACTGTATCCATC TTCCCA
140	ACI-7062-412E12-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSRFGMHVVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSSAKTTPPSVYP
141	ACI-7062-412E12-Ab1-VH FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFS
142	ACI-7062-412E12-Ab1-VH CDR1		RFGMH
143	ACI-7062-412E12-Ab1-VH FR2		WVRQAPEKGLEWVA

144	ACI-7062-412E12-Ab1-VH CDR2		YIRSGSDIYYADSVKG
145	ACI-7062-412E12-Ab1-VH FR3		RFTISRDNPENTLFLQMTSLRSE DTAMYYPYCAR
146	ACI-7062-412E12-Ab1-VH CDR3		SGTTVPFDY
147	ACI-7062-412E12-Ab1 -VH FR4		WGQGTSLTVSS
148	ACI-7062-412E12-Ab1-VH Хвост		AKTTPPSVYP
149	ACI-7062-412E12-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGGTTTGGAAATGCACTG GGTTCGCCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAAGTCTC ACAGTCTCTTCAGCCAAAACG ACACCCCCATCTGTCTATCCA
150	ACI-7062-416A11-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом	416A11B3	DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC RSSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYY CFQGSRVPTFGAGTKLELKRAD

			AAPTVSI
151	ACI-7062-416A11-Ab1-VL FR1		DVLMQTPLSLPVS LGDRASISC
152	ACI-7062-416A11-Ab1-VL CDR1		RSSQSIVHSSGNTYLE
153	ACI-7062-416A11-Ab1-VL FR2		WYLQKPGQSPKLLIY
154	ACI-7062-416A11-Ab1-VL CDR2		KVSNRFS
155	ACI-7062-416A11-Ab1-VL FR3		GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYYC
156	ACI-7062-416A11-Ab1-VL CDR3		FQGSRVPT
157	ACI-7062-416A11-Ab1-VL FR4		FGAGTKLELKRA
158	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Хвост		DAAPT VSI
159	ACI-7062-416A11-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи с хвостом		GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCGAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATAGTAGTGGAAACACCT ATTTAGAATGGTACCTGCAGA AGCCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGGTT CAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTTCACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTT CACGTGTTCCCAC GTTCCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCTGATGC

			TGCACCAACTGTATCCATCT
160	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		QVTLKESGPGILQSSQTLSLTCSF SGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYNTALKSR LTISKDTSNNQVFLKIASVDTAD AATYYCARVYGNLYYFGYWGQ GTTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVC GDTTGSSVT
161	ACI-7062-416A11-Ab1-VH FR1		QVTLKESGPGILQSSQTLSLTCSF SGFSLS
162	ACI-7062-416A11-Ab1-VH CDR1		TYGIGVG
163	ACI-7062-416A11-Ab1-VH FR2		WIRQPSGKGLEWLA
164	ACI-7062-416A11-Ab1-VH CDR2		HIWWNDNKYYNTALKS
165	ACI-7062-416A11-Ab1-VH FR3		RLTISKDTSNNQVFLKIASVDTA DAATYYCAR
166	ACI-7062-416A11-Ab1-VH CDR3		VYGNLYYFGY
167	ACI-7062-416A11-Ab1-VH FR4		WGQGTTLTVSS
168	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Хвост		AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSV T
169	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи с хвостом		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGGGATATTGCAGTCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGATTTTCACTGA GCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAAATGATAAT AAGTACTATAACACAGCCCTG

			AAGAGCCGACTCACAAATCTCC AAGGATACCTCCAACAACCAG GTATTCCTCAAGATCGCCAGTG TGGACACTGCAGATGCTGCCA CATACTACTGTGCTCGAGTCTA TGGTAACCTATACTACTTTGGC TACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCAGCCAAAA CAACAGCCCCATCGGTCTATCC ACTGGCCCCTGTGTGTGGAGAT ACAACTGGCTCCTCGGTGACTC
170	ACI-7062-406E3-Ab2-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	406E3G10	DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC RSSQSIVHRSGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCFQGSHVPTFGAGTKLELKRA
171	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- FR1		DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC
172	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- CDR1		RSSQSIVHRSGNTYLE
173	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- FR2		WYLQKPGQSPKLLIY
174	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- CDR2		KVSNRFS
175	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- FR3		GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYYC
176	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- CDR3		FQGSHVPT
177	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- FR4		FGAGTKLELKRA
178	ACI-7062-406E3-Ab2-VL- Хвост		DAAPTVSIFPPSSEQ

179	ACI-7062-406E3-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCGAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATCGTAGTGGAAACACCT ATTTAGAGTGGTACCTGCAGA AACCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGGTTCAAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTTCACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTTACATGTTCCCAC GTTCCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCT
180	ACI-7062-406E3-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста	QVTLKESGPAILQPSQTLTLTCSF SGFSLTTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYNTALKSR LTVSKDTSNNQVFLKIASVDTAD TATYYCARVYGNLYYFAYWGQ GTTTLTVSS
181	ACI-7062-406E3-Ab2-VH- FR1	QVTLKESGPAILQPSQTLTLTCSF SGFSLT
182	ACI-7062-406E3-Ab2-VH- CDR1	TYGIGVG
183	ACI-7062-406E3-Ab2-VH- FR2	WIRQPSGKGLEWLA
184	ACI-7062-406E3-Ab2-VH- CDR2	HIWWNDNKYYNTALKS
185	ACI-7062-406E3-Ab2-VH- FR3	RLTVSKDTSNNQVFLKIASVDTA DTATYYCAR
186	ACI-7062-406E3-Ab2-VH-	VYGNLYYFAY

	CDR3		
187	ACI-7062-406E3-Ab2-VH-FR4		WGQGTTLTVSS
188	ACI-7062-406E3-Ab2-VH-Хвост		AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSV TL
189	ACI-7062-406E3-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGCGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA CCTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAATGATAAT AAGTACTATAACACAGCCCTG AAGAGCCGGCTCACTGTCTCCA AGGATACCTCCAACAACCAGG TATTCCTCAAGATCGCCAGTGT AGACACTGCAGATACTGCCAC ATACTACTGTGCTCGAGTCTAT GGTAACCTGTACTACTTTGCCT ACTGGGGCCAAGGCACCACTC TCACAGTCTCCTCA
190	ACI-7062-415C4-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	415C4C6	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISC RSSQSIVHSTGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYY CFQGSRVPTFGAGTKLELKRA
191	ACI-7062-415C4-Ab1-VL-FR1		DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISC
192	ACI-7062-415C4-Ab1-VL-CDR1		RSSQSIVHSTGNTYLE
193	ACI-7062-415C4-Ab1-VL-FR2		WYLQKPGQSPKLLIY

194	ACI-7062-415C4-Ab1-VL- CDR2	KVSNRFS
195	ACI-7062-415C4-Ab1-VL- FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGVYYC
196	ACI-7062-415C4-Ab1-VL- CDR3	FQGSRVPT
197	ACI-7062-415C4-Ab1-VL- FR4	FGAGTKLELKRA
198	ACI-7062-415C4-Ab1-VL- Хвост	DAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVV CFLNMFYPKDINVKWKIDGSR QNGVL
199	ACI-7062-415C4-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATAGTACTGGAAACACCT ATTTGGAATGGTACCTGCAGA AACCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTTCACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTTACGTGTTCCCAC GTTCCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCT
200	ACI-7062-415C4-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста	QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSF SGFSLSTYGIGVGWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYKTALKSR LTISKDTSNNQVFLKIASVDTAD SATYYCARVYGNLYYFGYWGQ GTTLTVSS

201	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-FR1		QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSF SGFSLS
202	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-CDR1		TYGIGVG
203	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-FR2		WIRQPSGKGLEWLA
204	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-CDR2		HIWWNDNKYYKTALKS
205	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-FR3		RLTISKDTSNNQVFLKIASVDTA DSATYYCAR
206	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-CDR3		VYGNLYYFGY
207	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-FR4		WGQGTTLTVSS
208	ACI-7062-415C4-Ab1-VH-Хвост		AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSM VTLGCLVKGY
209	ACI-7062-415C4-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGGGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA GCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTCGTCAGCCCTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAAATGATAAT AAGTACTATAAGACAGCCCTG AAGAGCCGGCTCACAATCTCC AAGGACACCTCCAACAACCAG GTTTTCTCAAGATCGCCAGTG TGGACACTGCAGATTCTGCCAC ATACTACTGTGCTCGAGTCTAT GGTAACCTGTACTACTTTGGCT ACTGGGGCCAAGGCACCACTC TCACAGTCTCCTCA

210	ACI-7062-415H10-Ab2-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	415H10B7	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQ KPGQSPKLLIYFASTRESGVPDR FIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAD YFCQQHYGIPLTFGAGTKLELKR A
211	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- FR1		DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS C
212	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- CDR1		KSSQSLNSSNQKNYLA
213	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- FR2		WYQQKPGQSPKLLIY
214	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- CDR2		FASTRES
215	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- FR3		GVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQA EDLADYFC
216	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- CDR3		QQHYGIPLT
217	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- FR4		FGAGTKLELKRA
218	ACI-7062-415H10-Ab2-VL- Хвост		DAAPTVSIFP
219	ACI-7062-415H10-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT AGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTAGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTA AACTTCTAATATACTTTGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC

			CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATGGCATTCCGC TCACGTTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAACTGAAACGGGCT
220	ACI-7062-415H10-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYISSGSSNIYYTDTVKGR FTISRDNPKNTLFLQMTSLRSED TAIYYCARSGTTVPFDYWGQGT TLTVSS
221	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- FR1		DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSC AASGFTFS
222	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- CDR1		SFGMH
223	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- FR2		WVRQAPEKGLEWVA
224	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- CDR2		YISSGSSNIYYTDTVKG
225	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- FR3		RFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSE DTAIYYCAR
226	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- CDR3		SGTTVPFDY
227	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- FR4		WGQGTTLTVSS
228	ACI-7062-415H10-Ab2-VH- Хвост		ATTTAPSVYPLVPGCSDTSGSSV TLG
229	ACI-7062-415H10-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCG GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAAACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA

			GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGTAGTGGCAGTAGTAA CATCTACTATACAGACACAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCTA GAGACAATCCCAAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT ATATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCACTCTC ACAGTCTCCTCA
230	ACI-7062-401A2-Ab2-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	401A2C6	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNSGDQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFSLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RA
231	ACI-7062-401A2-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTGGCGATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCTCTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCT

232	ACI-7062-401A2-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSRFGMHWVRQAPEKQ LEWVAYIRSGSDIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGGQT SLTVSS
233	ACI-7062-401A2-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGGTTTGAATGCACTG GGTTCGCCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCA
234	ACI-7062-412A7-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	412A7B7	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA DYFCQQHYIPLTFGAGTKLELK RA
235	ACI-7062-412A7-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCAGTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT

	легкой цепи без хвоста		TTAAATAGTGGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTATTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCT
236	ACI-7062-412A7-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSS
237	ACI-7062-412A7-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC

			TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCA
238	ACI-7062-406E3-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	406E3D5	DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC RSSQSIVHRSGNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY YCFQGS HVPTFGAGTKLELKRA
239	ACI-7062-406E3-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCGAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATCGTAGTGGAAACACCT ATTTAGAGTGGTACCTGCAGA AACCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGGTT CAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTT CACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTT CACATGTTCCCAC GTTCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCT
240	ACI-7062-406E3-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		QVTLKESGPAILQPSQTL SLTCSF SGFSLTTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYNTALKSR LTVSKDTSNNQVFLKIASVDTAD TATYYCARVYGNLYYFAYWGQ GTTLTVSS
241	ACI-7062-406E3-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGCGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT

	вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA CCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAATGATAAT AAGTACTATAACACAGCCCTG AAGAGCCGGCTCACTGTCTCCA AGGATACCTCCAACAACCAGG TATTCCTCAAGATCGCCAGTGT AGACACTGCAGATACTGCCAC ATACTACTGTGCTCGAGTCTAT GGTAACCTGTACTACTTTGCCT ACTGGGGCCAAGGCACCACTC TCACAGTCTCCTCA
242	ACI-7062-404D6-Ab2-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	404D6E11	DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISC RSSQSIVHGSNTYLEWYLQKP GQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFS GSGSGTDFTLRISRVEADLG VY YCFQGSHPVTFGAGTKLELKRA
243	ACI-7062-404D6-Ab2-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATGGTTCTGGAAACACCTA TTAGAATGGTACCTGCAGAA ACCAGGCCAGTCTCCAAAGCT CCTGATCTACAAAGTTTCCAAC CGATTTTCTGGGGTCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGATCAG GGACAGATTTCACTCAGGA TCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATCTGGGAGTTTATTACTGCTT

			TCAAGGTTACATGTTCCCACG TTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAACGGGCT
244	ACI-7062-404D6-Ab2-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCF SGFSLSTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDYKYNTALKSR LTISKDTSNNRVFLKIASVDTAD TATYYCARVYGNLYYFDYWGQ GTTLTVSS
245	ACI-7062-404D6-Ab2-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGGGATATTGCAGCCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGA GCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAATGATTAT AAGTACTATAACACAGCCCTG AAGAGCCGGCTCACAACTCC AAGGATACCTCCAACAACCGG GTATTCCTCAAGATCGCCAGTG TGGACACTGCAGATACTGCCA CATACTACTGTGCTCGAGTCTA TGGTAACCTGTACTACTTTGAC TACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCA
246	ACI-7062-410H3-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	410H3B9	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RA
247	ACI-7062-410H3-Ab1-VL		GACATTGTGATGACACAGTCTC

	<p>Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста</p>		<p>CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TAAATAGTGGCAATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCT</p>
248	<p>ACI-7062-410H3-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста</p>		<p>DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSS</p>
249	<p>ACI-7062-410H3-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста</p>		<p>GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT</p>

			AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCA
250	ACI-7062-414A5-Ab1-VL Пептидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста	414A5D2	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNSSNQKNYLAWYQQ KPGQSPKLLVYFASTRESGVPDR FIGSGSGTDFLTINSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RA
251	ACI-7062-414A5-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT AGGACAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TTAAATAGTAGCAATCAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTA AACTTCTGGTATACTTTGCATC CACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTTAC CATCAACAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTTCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCT
252	ACI-7062-414A5-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSSFGMHWVRQAPEKG LEWVAYIRSGSDIYYADTVKGR FTISRDNPENTLFLEMTRLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGQGT SLTVSS

253	ACI-7062-414A5-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность переменного домена тяжелой цепи без хвоста		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGCTTTGGAATGCACTG GGTTTCGTCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACACAGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCC AGAGACAATCCCGAGAACACC CTGTTTTTGGAAATGACCAGAC TAAGGTCTGAGGACACGGCCA TGTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCA
254	ACI-7062-412E12-Ab1-VL Пептидная последовательность переменного домена легкой цепи без хвоста	412E12A2	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMS CKSSQSLNLSGDQKNYLAWYQ QKPGQSPELLLYFASTRASGVPD RFIGSGSGTDFSLTISSVQAEDLA DYFCQQHYSIPLTFGAGTKLELK RA
255	ACI-7062-412E12-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность переменного домена легкой цепи без хвоста		GACATTGTGATGACACAGTCTC CATCCTCCCTGGCTATGTCAGT TGGACAGAAGGTCAGTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTT TAAATAGTGGCGATCAAAAG AACTATTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGACAGTCTCCTG AACTTCTGTTATACTTTGCATC CACTAGGGCATCTGGGGTCCCT

			GATCGCTTCATAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCTCTCTTAC CATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGT CAGCAACATTATAGTATTCCGC TCACGTTCCGGTGCTGGGACCAA GCTGGAGCTGAAACGGGCT
256	ACI-7062-412E12-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSC AASGFTFSRFGMHWVRQAPEKQ LEWVAYIRSGSDIYYADSVKGR FTISRDNPENTLFLQMTSLRSED AMYVCARSGTTVPFDYWGGQT SLTVSS
257	ACI-7062-412E12-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		GATGTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGGCTTAGTGCAGCCT GGAGGGTCCCGGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTT TCAGTAGGTTTGGAAATGCACTG GGTTCGCCAGGCTCCAGAGAA GGGGCTGGAGTGGGTTCGCATA CATTAGGAGTGGCAGTGATAT AATCTACTATGCAGACTCAGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATCCCGAGAACACCC TGTTCCCTGCAAATGACCAGTCT AAGGTCTGAGGACACGGCCAT GTATTACTGTGCAAGATCAGG GACTACGGTCCCCTTTGACTAC TGGGGCCAAGGCACCAGTCTC ACAGTCTCTTCA
258	ACI-7062-416A11-Ab1-VL Пептидная последовательность	416A11B3	DVLMTQTPLSLPVS LGDRASISC RSSQSIVHSSGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSG

	вариабельного домена легкой цепи без хвоста		SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVVY CFQGSRVPTFGAGTKLELKRA
259	ACI-7062-416A11-Ab1-VL Нуклеотидная последовательность вариабельного домена легкой цепи без хвоста		GATGTTTTGATGACCCAAACTC CACTCTCCCTGCCTGTCAGTCT TGGAGATCGAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTG TACATAGTAGTGGAAACACCT ATTTAGAATGGTACCTGCAGA AGCCAGGCCAGTCTCCAAAGC TCCTGATCTACAAAGTTTCCAA CCGATTTTCTGGGGTCCCAGAC AGG TTCAGTGGCAGTGGATCA GGGACAGATTTCACTCAAG ATCAGCAGAGTGGAGGCTGAG GATCTGGGAGTTTATTACTGCT TTCAAGGTTACGTGTTCCAC GTTCGGTGCTGGGACCAAGCT GGAGCTGAAACGGGCT
260	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Пептидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		QVTLKESGPGILQSSQTLSLTCSF SGFSLSTYGIGVGVWIRQPSGKGL EWLAHIWWNDNKYYNTALKSR LTISKDTSNNQVFLKIASVDTAD AATYYCARVYGNLYYFGYWGQ GTTLTVSS
261	ACI-7062-416A11-Ab1-VH Нуклеотидная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи без хвоста		CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTG GCCCTGGGATATTGCAGTCCTC CCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGATTTTCACTGA GCACTTATGGTATAGGAGTAG GCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGG GAAGGGTCTGGAGTGGCTGGC ACACATTTGGTGGAAATGATAAT

			AAGTACTATAACACAGCCCTG AAGAGCCGACTCACAATCTCC AAGGATACCTCCAACAACCAG GTATTCCTCAAGATCGCCAGTG TGGACACTGCAGATGCTGCCA CATACTACTGTGCTCGAGTCTA TGGTAACCTATACTACTTTGGC TACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCA
--	--	--	--

1
2

Источники литературы

- 1
2
3 Arai et al., TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in
4 frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis, *Biochemical and*
5 *Biophysical Research Communications* 351 (2006) 602–611.
- 6 Buratti and Baralle, Nuclear factor TDP-43 can affect selected microRNA levels, *FEBS*
7 *Journal* 277 (2010) 2268–2281.
- 8 Brettschneider J et al., Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on
9 human studies, *Nature Rev. Neuroscience*, 2015, 109.
- 10 Brettschneider et al., Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Ann*
11 *Neurol.* 2013 July; 74(1): 20–38.
- 12 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Val. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press,
13 Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254.
- 14 Chen et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure
15 of an affinity-matured Fab in complex with antigen, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999).
- 16 Chothia J., Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins *Mol.*
17 *Biol.* 196 (1987), 901-917.
- 18 Chothia, Conformations of immunoglobulin hypervariable regions *Nature* 342 (1989),
19 877-883.
- 20 Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)
- 21 Clynes et al., Fc receptors are required in passive and active immunity to melanoma *Proc.*
22 *Nat'l Acad. sci. USA* 95:652-656 (1998)
- 23 Cohen et al., An acetylation switch controls TDP-43 function and aggregation propensity,
24 *Nat Commun.* 6: 5845, 2015.
- 25 Cragg, M.S. et al., Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlates with
26 segregation into lipid rafts, *Blood* 101:1045-1052 (2003)
- 27 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms
28 of anti-CD20 reagents, *Blood* 103:2738-2743 (2004).
- 29 Cunningham and Wells, High-resolution epitope mapping of hGH-receptor interactions
30 by alanine-scanning mutagenesis, (1989) *Science* , 244: 1081-1085.
- 31 Duncan & Winter, The binding site for C1q on IgG, *Nature* 322:738-40 (1988)
- 32 Feiler et al., TDP-43 is intercellularly transmitted across axon Terminals, *J. Cell Biol.*
33 Vol. 211 No. 4 897–911.

- 1 Gazzano-Santoro et al., Engineered Antibodies with Increased Activity to Recruit
2 Complement, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)
- 3 Gerngross, Advances in the production of human therapeutic proteins in yeasts and
4 filamentous fungi, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004).
- 5 Gerhardt et al., *Methods for General and Molecular Bacteriology*, ASM Press (1994).
- 6 Golemis, *Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual*, Cold Spring Harbor
7 Laboratory Press (2002).
- 8 Graham et al., Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human
9 adenovirus type 5, *J. Gen. Viral.* 36:59 (1977)
- 10 Guyer et al., Immunoglobulin binding by mouse intestinal epithelial cell receptors, *J.*
11 *Immunol.* 117:587 (1976).
- 12 Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory
13 Press, (1988).
- 14 Harlow and Lane, *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor
15 Laboratory Press, (1999).
- 16 Hasegawa et al., Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and
17 amyotrophic lateral sclerosis, (2008) *Annals of Neurology* Vol 64 No 1, 60–70.
- 18 Hasegawa et al., Prion-like mechanisms and potential therapeutic targets in
19 neurodegenerative disorders, *Pharmacol Ther.* 2017 Apr; 172:22-33.
- 20 Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986).
- 21 Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986).
- 22 Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499- 1502 (1985).
- 23 Hoogenboom et al., *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human
24 Press, Totowa, NJ, (2001).
- 25 Howard and Bethell. (2000) *Basic Methods in Antibody Production and Characterization*,
26 *Crc. Pr. Inc.*
- 27 Idusogie et al., *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000).
- 28 Ishii et al., Formation and spreading of TDP-43 aggregates in cultured neuronal and glial
29 cells demonstrated by time-lapse imaging, *PLoS ONE* 12(6): e0179375, 2017.
- 30 Jones et al., Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody
31 with those from a mouse, *Nature* 321 (1986), 522-525.
- 32 KA et al., TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's
33 disease, *Acta Neuropathol.* 2014; 127(6): 811-824.

- 1 KA et al., Staging TDP-43 pathology in Alzheimer's disease *Acta Neuropathol.* 2014;
2 127(3): 441-450.
- 3 Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005).
- 4 Kanda Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006).
- 5 Kabat "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5th edit. NIH Publication no.
6 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services (1991).
- 7 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994).
- 8 Kohler, *Nature* 256 (1975), 495.
- 9 Khor, *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Abstract* (1997), 847.
- 10 Lagier-Tourenne et al., TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and
11 neurodegeneration, *Human Molecular Genetics*, 2010, Vol. 19, Review Issue 1 R46-R64.
- 12 Lagier-Tourenne and Cleveland, *Rethinking ALS: the FUS about TDP-43*, *Cell* 136,
13 2009, 1001-1004.
- 14 Le Ber, *Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis*
15 *algorithm*, *Revue Neurologique* 169 (2013) 811-819.
- 16 Lefkovits, *Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of*
17 *Techniques*; Academic Press (1997).
- 18 Lo M. et al., Effector-attenuating Substitutions That Maintain Antibody Stability and
19 Reduce Toxicity in Mice *Journal of Biochemistry*, 292, 3900-3908.
- 20 LoBuglio, *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Abstract* (1997),
21 1562 .
- 22 Li et al., Optimization of humanized IgGs in glycoengineered *Pichia pastoris*, *Nat.*
23 *Biotech.* 24:210-215 (2006).
- 24 Mackenzie and Neumann, *Molecular neuropathology of frontotemporal dementia:*
25 *insights into disease mechanisms from postmortem studies*, *J. Neurochem.* (2016) 138 (Suppl. 1),
26 54-70.
- 27 Mather, Establishment and characterization of two distinct mouse testicular epithelial cell
28 lines, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)
- 29 Mather et al., Culture of testicular cells in hormone-supplemented serum-free medium,
30 *Annals N. Y Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)
- 31 McAleese et al., TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies
32 and ageing, *Brain Pathol.* 2017 Jul; 27(4): 472-479.
- 33 Morris, *Epitope Mapping Protocols*, *Methods in Molecular Biology* vol. 66(1996)
34 (Humana Press, Totowa, NJ).

- 1 Nonaka et al., Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased
2 Brains, *Cell Reports* 4 (2013), 124–134.
- 3 Neumann et al., Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and
4 amyotrophic lateral sclerosis, *Science* 314, (2006), 130-133.
- 5 Neumann et al., Phosphorylation of S409/410 of TDP-43 is a consistent feature in all
6 sporadic and familial forms of TDP-43 proteinopathies, *Acta Neuropathol.* (2009) 117: 137-149.
- 7 Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006).
- 8 Plückerthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Rosenberg and Moore eds.
9 Springer-Verlag, N.Y. (1994), 269-315.
- 10 Porta S. et al., Patient-derived frontotemporal lobar degeneration brain extracts induce
11 formation and spreading of TDP-43 pathology in vivo *Nat. Comm.*, 2018
- 12 Okazaki et al., Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding
13 enthalpy and association rate between IgG1 and FcγRIIIa. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249
14 (2004).
- 15 Presta LG., *Antibody engineering*, *Curr Op Struct Biol* 2 (1992), 593-596.
- 16 Reichmann, *Reshaping human antibodies for therapy*, *Nature* 332 (1998), 323-327.
- 17 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)
- 18 Ripka et al., Two Chinese hamster ovary glycosylation mutants affected in the conversion
19 of GDP-mannose to GDP-fucose. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986).
- 20 Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*; Cold Spring Harbor
21 Laboratory Press, 2nd edition (1989) and 3rd edition (2001).
- 22 Shepherd and Dean (2000), *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach*, Oxford
23 University Press
- 24 Shields et al., High Resolution Mapping of the Binding Site on Human IgG1 for FcγRI,
25 FcγRII, FcγRIII, and FcRn and Design of IgG1 Variants with Improved Binding to the FcγR, *J.*
26 *Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001).
- 27 Ticozzi et al., Protein Aggregation and Defective RNA Metabolism as Mechanisms for
28 Motor Neuron Damage, 9(3): 285 - 296 *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2010, 9(3), 285-296.
- 29 Urlaub et al., Isolation of Chinese hamster cell mutants deficient in dihydrofolate
30 reductase activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)
- 31 Verhoeyen et al., *Reshaping human antibodies: Grafting an antilysozyme activity.*,
32 *Science* 239 (1988),1534-1536.
- 33 Wang et al., TDP-43: an emerging new player in neurodegenerative diseases *Trends in*
34 *Molecular Medicine* Vol.14 No.11, 2008, 479-485.

1 Warraich et al., TDP-43: a DNA and RNA binding protein with roles in
2 neurodegenerative diseases, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42 (2010)
3 1606–1609.

4 Wright et al., Effect of glycosylation on antibody function. *TIBTECH* 15:26-32 (1997).

5 Yamane-Ohnuki et al., Establishment of FUT8 knockout Chinese hamster ovary cells: An
6 ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced antibody-
7 dependent cellular cytotoxicity. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004).

8 Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Val. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press,
9 Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающая молекула, которая специфически распознает неправильно свернутый TDP-43, где связывающая молекула специфически связывается с эпитопом в аминокислотах 215-222 зрелого TDP-43 человека.
2. Связывающая молекула по п. 1, которая специфически связывается с цитоплазматическим неправильно свернутым и/или внеклеточным неправильно свернутым TDP-43.
3. Связывающая молекула по п. 1 или п. 2, где неправильно свернутый TDP-43 представляет собой мономерный и/или олигомерный и/или агрегированный и/или посттрансляционно модифицированный TDP-43.
4. Связывающая молекула по любому из пп. 1-3, где связывающая молекула не связывается с физиологически функциональным TDP-43.
5. Связывающая молекула по любому из пп. 1-4, которая блокирует распространение TDP-43 от клетки к клетке и/или дезагрегирует агрегаты TDP-43 и/или ингибирует агрегацию белка TDP-43 или его фрагментов.
6. Связывающая молекула по любому из пп. 1-5, которая представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.
7. Связывающая молекула по любому из пп. 1-6, которая связывается с неправильно свернутым мономерным TDP-43, неправильно свернутым агрегированным TDP-43 и/или неправильно свернутым олигомерным TDP-43.
8. Связывающая молекула по п. 7, где TDP-43 представляет собой посттрансляционно модифицированный TDP-43, предпочтительно фосфорилированный TDP-43.
9. Связывающая молекула по п. 7, где TDP-43 представляет собой нефосфорилированный TDP-43.

10. Связывающая молекула по любому из пп. 1-9, где зрелый TDP-43 человека представлен SEQ ID NO: 1.
11. Связывающая молекула по любому из пп. 1-10, которая специфически связывается с цитоплазматическим агрегированным и/или внеклеточным агрегированным TDP-43.
12. Связывающая молекула по любому из пп. 1-11, которая специфически связывается с цитоплазматическим агрегированным TDP-43.
13. Связывающая молекула по п. 6, где антитело представляет собой моноклональное антитело.
14. Связывающая молекула по п. 6, где антитело представляет собой мышинное, муринизированное, человеческое, гуманизированное или химерное антитело.
15. Связывающая молекула по п. 6, п. 13 или п. 14, где антитело было генерировано с пептидом, содержащим SEQ ID NO: 2, и где антитело специфически связывается с эпитопом, содержащим последовательность под SEQ ID NO: 5.
16. Связывающая молекула по любому из пп. 1-15, которая содержит
 - (a) переменные области VL и/или VH аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 80; SEQ ID NO: 90 и SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 120; SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 140; или SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 160; SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 210 и SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 238 и SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 242 и SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 246 и SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 250 и SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 254 и SEQ ID NO: 256 или SEQ ID NO: 258 и SEQ ID NO: 260 соответственно; или
 - (b) аминокислотные последовательности переменных областей VL и/или VH, имеющие по меньшей мере 70%, 80%, 90% или 95% гомологию

последовательности по отношению к аминокислотной последовательности, изложенной в SEQ ID NO: 10 и SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 70 и SEQ ID NO: 80; SEQ ID NO: 90 и SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 110 и SEQ ID NO: 120; SEQ ID NO: 130 и SEQ ID NO: 140; или SEQ ID NO: 150 и SEQ ID NO: 160; SEQ ID NO: 170 и SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 210 и SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 234 и SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 238 и SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 242 и SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 246 и SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 250 и SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 254 и SEQ ID NO: 256 или SEQ ID NO: 258 и SEQ ID NO: 260 соответственно.

17. Связывающая молекула по любому из пп. 1-15, имеющая переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы под SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 70; SEQ ID NO: 90; SEQ ID NO: 110; SEQ ID NO: 130; SEQ ID NO: 150; SEQ ID NO: 170; SEQ ID NO: 190; SEQ ID NO: 210; SEQ ID NO: 230; SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 242; SEQ ID NO: 246; SEQ ID NO: 250; SEQ ID NO: 254; и SEQ ID NO: 258.

18. Связывающая молекула по любому из пп. 1-15, имеющая переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы под SEQ ID NO: 20; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 60; SEQ ID NO: 80; SEQ ID NO: 100; SEQ ID NO: 120; SEQ ID NO: 140; SEQ ID NO: 160; SEQ ID NO: 180; SEQ ID NO: 200; SEQ ID NO: 220; SEQ ID NO: 232; SEQ ID NO: 236; SEQ ID NO: 240; SEQ ID NO: 244; SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 256; и SEQ ID NO: 260.

19. Связывающая молекула по любому из пп. 1-15, где антитело содержит

- а. переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 10, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 10, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 20, или переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую по

меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 20;

- b. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 30, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 30, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 40, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 40;
- c. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 50, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 50, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 60, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 60;
- d. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 70, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 70, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 80, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 80;

- e. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 90, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 90, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 100, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 100;
- f. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 110, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 120, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 120;
- g. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 130, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 130, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 140, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 140;

- h. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 150, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 150, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 160, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 160;
- i. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 170, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 170, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 180, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 180;
- j. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 190, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 200, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 200;
- k. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 210, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую

по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 210, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 220, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 220;

- l. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 230, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 230, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 232, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 232;
- m. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 234, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 234, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 236, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 236;
- n. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 238, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к

аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 238, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 240, или переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 240;

- o. переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 242, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 242, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 244, или переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 244;
- p. переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 246, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 246, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 248, или переменную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 248;
- q. переменную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 250, или переменную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 250, и переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID

NO: 252, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 252;

- г. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 254, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 254, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 256, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 256; или
- с. вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 258, или вариабельную область легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 258, и вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую последовательность под SEQ ID NO: 260, или вариабельную область тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности по отношению к аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260.

20. Связывающая молекула по любому из пп. 1-19, содержащая последовательности CDR, выбранные из группы:

- а) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 16;
- б) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32;

VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36;

c) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56;

d) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76;

e) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 94; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96;

f) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 112; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 114; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116;

g) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 132; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 134; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 136;

h) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 152; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 154; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 156;

i) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 172; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 174; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 176;

j) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 192; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196; и

k) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 212; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 214; и VL-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 216.

21. Связывающая молекула по любому из пп. 1-19, содержащая последовательности CDR, выбранные из группы:

224; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226.

22. Связывающая молекула по любому из пп. 1-19, содержащая последовательности CDR, выбранные из группы:

- a) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 12; VL-CDR2, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 14; VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 16; VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 22; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 24; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 26;
- b) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 32; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 34; VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 36; VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 42; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 44; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 46;
- c) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 52; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 54; VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 56; VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 62; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 64; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 66;
- d) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 72; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 74; VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 76; VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 82; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 84; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 86;
- e) VL-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 92; VL-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 94; VL-CDR3, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 96; VH-CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 102; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 104; и VH-

216; VH-CDR1, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 222; VH-CDR2, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 224; и VH-CDR3, содержащей аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 226.

23. Связывающая молекула по любому из пп. 1-22, где связывающая молекула имеет константу диссоциации (KD) ≤ 1 мкМ, ≤ 100 нМ, ≤ 10 нМ, ≤ 1 нМ, $\leq 0,1$ нМ, $\leq 0,01$ нМ или $\leq 0,001$ нМ.

24. Связывающая молекула по п. 1, где связывающая молекула специфически связывает каждый из неправильно свернутого мономерного TDP-43, неправильно свернутого агрегированного TDP-43 и/или неправильно свернутого олигомерного TDP-43 с KD менее чем 100 нМ, менее чем 10 нМ, менее чем 1 нМ, менее чем 200 пМ, менее чем 100 пМ или менее чем 10 пМ, предпочтительно, где TDP-43 представляет собой посттрансляционно модифицированный TDP-43, предпочтительно фосфорилированный TDP-43.

25. Связывающая молекула по любому из пп. 1-24, где связывающая молекула связана с детектируемой меткой.

26. Иммуноконъюгат, содержащий связывающую молекулу по любому из пп. 1-25, где связывающая молекула ковалентно связана с терапевтическим средством.

27. Композиция, содержащая связывающую молекулу по любому из пп. 1-25 и/или иммуноконъюгат по п. 26 и агонист TDP-43.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая связывающую молекулу по любому из пп. 1-25 и/или иммуноконъюгат по п. 26 и/или композицию по п. 27 и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Диагностический набор, содержащий связывающую молекулу по любому из пп. 1-25 и/или иммуноконъюгат по п. 26 и/или композицию по п. 27.

30. Иммунодиагностический способ, включающий использование связывающей молекулы по любому из пп. 1-25 и/или иммуноконъюгата по п. 26 и/или композиции по п. 27 для диагностики протеинопатии TDP-43 у субъекта.

31. Способ по п. 30, где протеинопатию TDP-43 выбирают из лобно-височной деменции (FTD), спорадической или семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP), связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза (ALS, спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения, миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)), или болезни Паркинсона (PD).

32. Способ по п. 30, где протеинопатия TDP-43 представляет собой нарушение или патологию, ассоциированные с агрегатами TDP-43, в том числе, без ограничений, лобно-височную деменцию (FTD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), болезнь Альцгеймера (AD) и болезнь Паркинсона (PD).

33. Способ по любому из пп. 30-32, включающий применение образца, полученного от указанного субъекта, где образец представляет собой образец крови, образец CSF, образец ткани головного мозга или образец мочи.

34. Способ по любому из пп. 30-33, включающий применение анализа на основе ELISA или адаптированного к поверхности анализа.

35. Способ предупреждения и/или лечения протеинопатии TDP-43, включающий применение связывающей молекулы по любому из пп. 1-25 и/или иммуноконъюгата по п. 26 и/или композиции по п. 27, где эффективное количество связывающей молекулы, иммуноконъюгата и/или композиции вводят субъекту, нуждающемуся в этом.

36. Связывающая молекула по любому из пп. 1-25 или иммуноконъюгат по п. 26 или композиция по п. 27 для применения в предупреждении и/или лечении протеинопатии TDP-43.

37. Способ по п. 35, или связывающая молекула, или иммуноконъюгат, или композиция для применения по п. 36, которые снижают уровень агрегатов TDP-43 в головном мозге.

38. Способ по п. 35 или п. 37, или связывающая молекула, иммуноконъюгат, композиция для применения по п. 36 или п. 37, где протеинопатию TDP-43 выбирают из лобно-височной деменции (FTD), спорадической или семейной с заболеванием двигательных нейронов (MND) или без него, с мутацией програнулина (GRN), с мутацией TARDBP, с мутацией валозинсодержащего белка (VCP), связанной с хромосомой 9p, кортикобазальной дегенерации, лобно-височной лобарной дегенерации с убиквитин-позитивными включениями, заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика и т.п.), амиотрофического латерального склероза (ALS, спорадического ALS, с мутацией TARDBP, с мутацией ангиогенина (ANG)), болезни Альцгеймера (AD, спорадической и семейной), синдром Дауна, семейной британской деменции, полиглутаминовой болезни (болезни Хантингтона и спиноцеребеллярной атаксии 3 типа (SCA3; также известной как болезнь Мачадо-Джозефа)), деменции и склероза гиппокампа и миопатий (спорадического миозита с тельцами включения, миопатии с тельцами включения с мутацией в валозинсодержащем белке (VCP; также болезни Педжета (костей) и лобно-височной деменции), окулофарингеальной мышечной дистрофии с вакуолями в оправе, миофибриллярных миопатий с мутациями в гене миотилина (MYOT) или мутациями в гене, кодирующем десмин (DES)), или болезни Паркинсона (PD).

39. Способ по п. 35 или п. 37, или связывающая молекула, или иммуноконъюгат, или композиция для применения по п. 36 или п. 37, где протеинопатия TDP-43 представляет собой нарушение или патологию, ассоциированные с агрегатами TDP-43, в том числе,

без ограничений, лобно-височную деменцию (FTD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), болезнь Альцгеймера (AD) и болезнь Паркинсона (PD).

40. Нуклеиновая кислота, кодирующая связывающую молекулу по любому из пп. 1-25.

41. Нуклеиновая кислота по п. 40, содержащая последовательность, выбранную из группы

- (a) SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 69; SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 89; SEQ ID NO: 99; SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 119; SEQ ID NO: 129; SEQ ID NO: 139; SEQ ID NO: 149; SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 169; SEQ ID NO: 179; SEQ ID NO: 189; SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 209; SEQ ID NO: 219; SEQ ID NO: 229; SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 233; SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 237; SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 241; SEQ ID NO: 243; SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 247; SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 251; SEQ ID NO: 253; SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 257; SEQ ID NO: 259; и SEQ ID NO: 261;
- (b) нуклеиновая кислота, имеющая по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90% или 95% гомологию последовательности по отношению к любой из SEQ ID NO: 19; SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 69; SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 89; SEQ ID NO: 99; SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 119; SEQ ID NO: 129; SEQ ID NO: 139; SEQ ID NO: 149; SEQ ID NO: 159; или SEQ ID NO: 169; SEQ ID NO: 179; SEQ ID NO: 189; SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 209; SEQ ID NO: 219; SEQ ID NO: 229; SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 233; SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 237; SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 241; SEQ ID NO: 243; SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 247; SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 251; SEQ ID NO: 253; SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 257; SEQ ID NO: 259; и SEQ ID NO: 261;
- (c) последовательность нуклеиновой кислоты, которая гибридизируется в жестких условиях с любой из SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 69; SEQ ID NO: 79; SEQ ID NO: 89; SEQ ID NO: 99; SEQ ID NO: 109; SEQ ID NO: 119; SEQ ID NO: 129; SEQ ID NO: 139; SEQ ID NO: 149; SEQ ID NO: 159; SEQ ID NO: 169; SEQ ID NO: 179; SEQ ID NO: 189; SEQ ID NO: 199; SEQ ID NO: 209; SEQ ID NO: 219; SEQ ID NO:

229; SEQ ID NO: 231; SEQ ID NO: 233; SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 237; SEQ ID NO: 239; SEQ ID NO: 241; SEQ ID NO: 243; SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 247; SEQ ID NO: 249; SEQ ID NO: 251; SEQ ID NO: 253; SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 257; SEQ ID NO: 259; или SEQ ID NO: 261.

42. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 40 или п. 41.

43. Способ получения связывающей молекулы, которая специфически связывается с неправильно свернутым TDP-43, при этом способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 42 в условиях, подходящих для получения TDP-43-связывающей молекулы.

44. Способ сохранения или увеличения емкости когнитивной памяти, двигательной и речевой функции или предупреждения и/или замедления снижения емкости когнитивной памяти, двигательной и речевой функции у субъекта, включающий введение связывающей молекулы по любому из пп. 1-25, иммуноконъюгата по п. 26, композиции по п.27 или фармацевтической композиции по п. 28.

45. Способ снижения уровня неправильно свернутого TDP-43, включающий введение связывающей молекулы по любому из пп. 1-25, иммуноконъюгата по п. 26, композиции по п. 27 или фармацевтической композиции по п. 28.

46. Способ по п. 44 или п. 45, где способ включает введение по меньшей мере одного дополнительного лекарственного препарата.

47. Способ по п. 46, в котором дополнительный лекарственный препарат выбирают, без ограничения, из неврологических лекарственных средств, антител к бета-амилоиду, антител к тау-белку, ингибиторов агрегации тау-белка, ингибиторов агрегации бета-амилоида, антител к BACE1 и ингибиторов BACE1.

48. Связывающая молекула по любому из пп. 1-25 для применения в качестве лекарственного препарата.

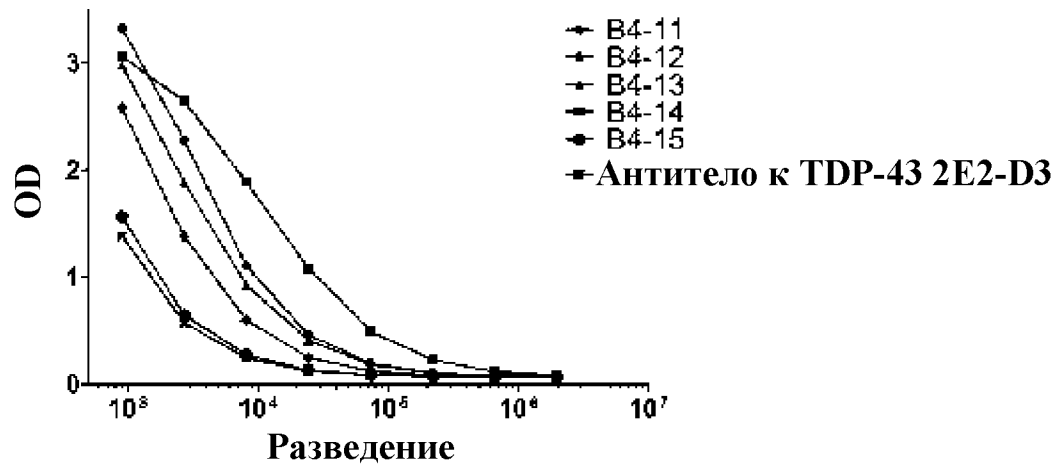
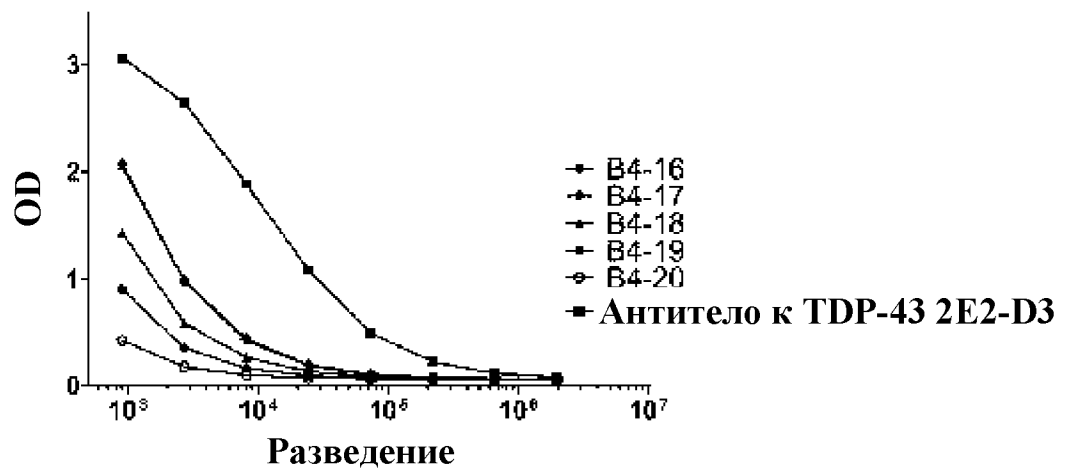
49. Применение связывающей молекулы по любому из пп. 1-25 для изготовления лекарственного препарата для лечения протеинопатии TDP-43 у субъекта.

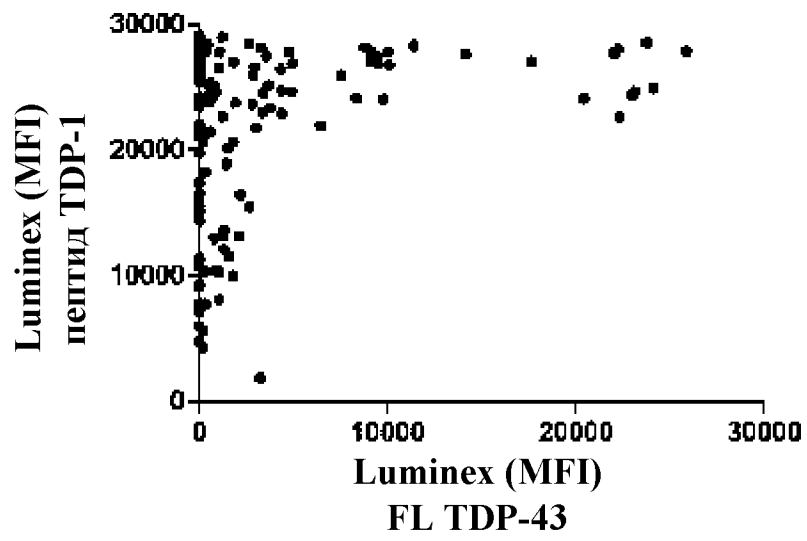
50. Связывающая молекула по любому из пп. 1-25, иммуноконъюгат по п. 26 или композиция по п. 27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в снижении уровня неправильно свернутого TDP-43 у субъекта.

51. Связывающая молекула по любому из пп. 1-25, иммуноконъюгат по п. 26 или композиция по п. 27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в сохранении или повышении емкости когнитивной памяти, двигательной и речевой функции или предупреждения и/или замедления снижение емкости когнитивной памяти, двигательной и речевой функции у субъекта.

52. Способ обнаружения неправильно свернутого TDP-43, включающий приведение в контакт образца со связывающей молекулой по любому из пп. 1-25.

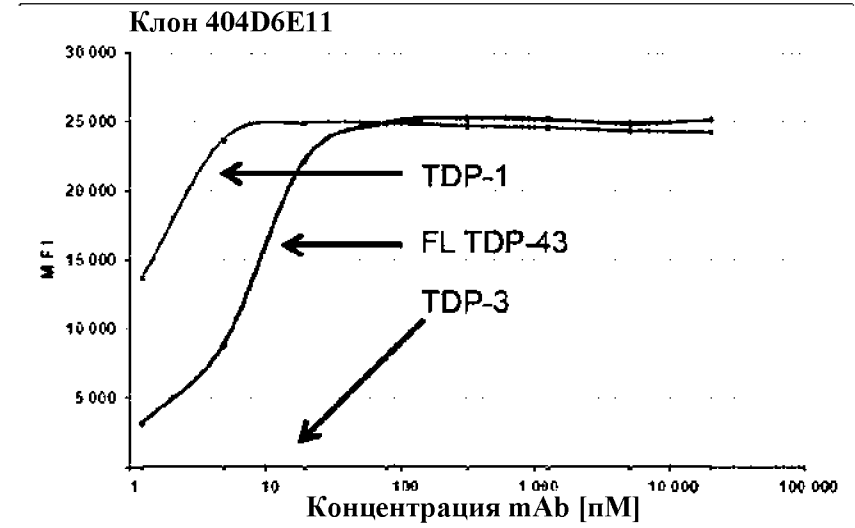
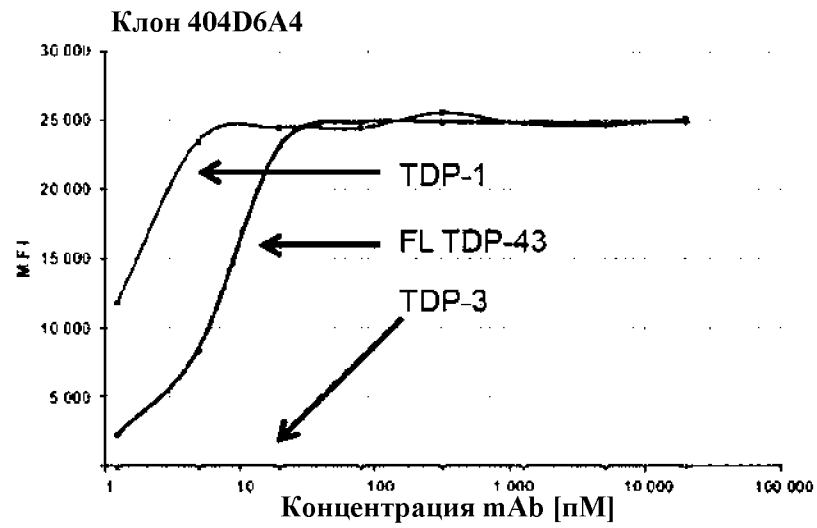
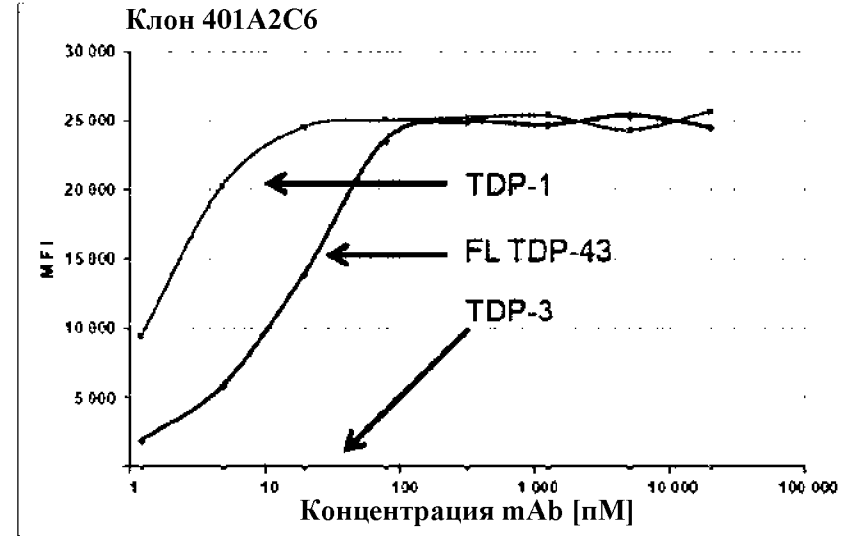
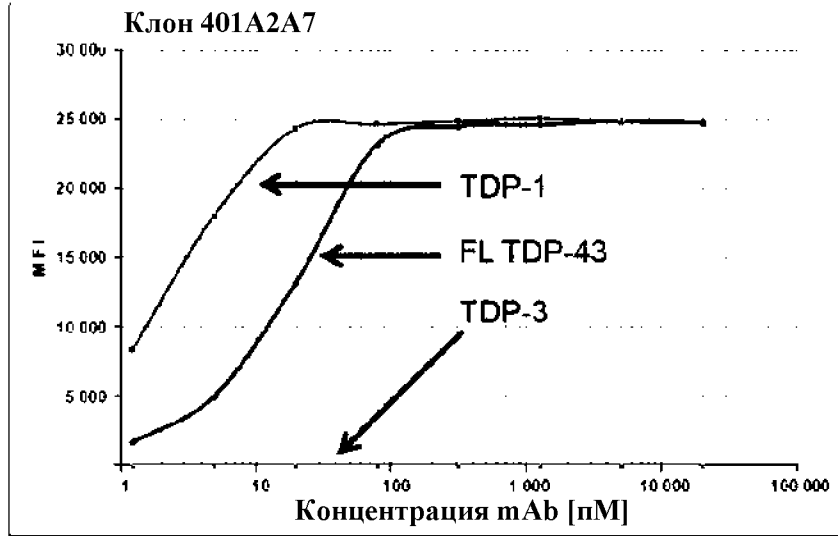
53. Способ по п. 52, где образец представляет собой образец головного мозга, образец спинномозговой жидкости, образец мочи или образец крови.

ACI-7062 у мышей C57BL/6JOlaHsd**ACI-7062 у мышей BALB/c****Фиг. 1**

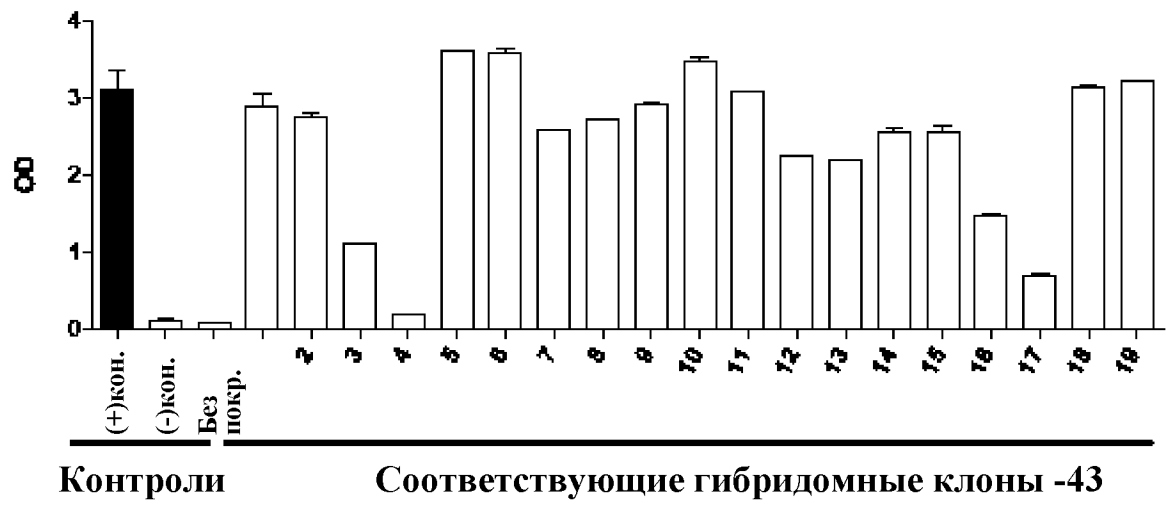


Фиг. 2

Фиг. 3

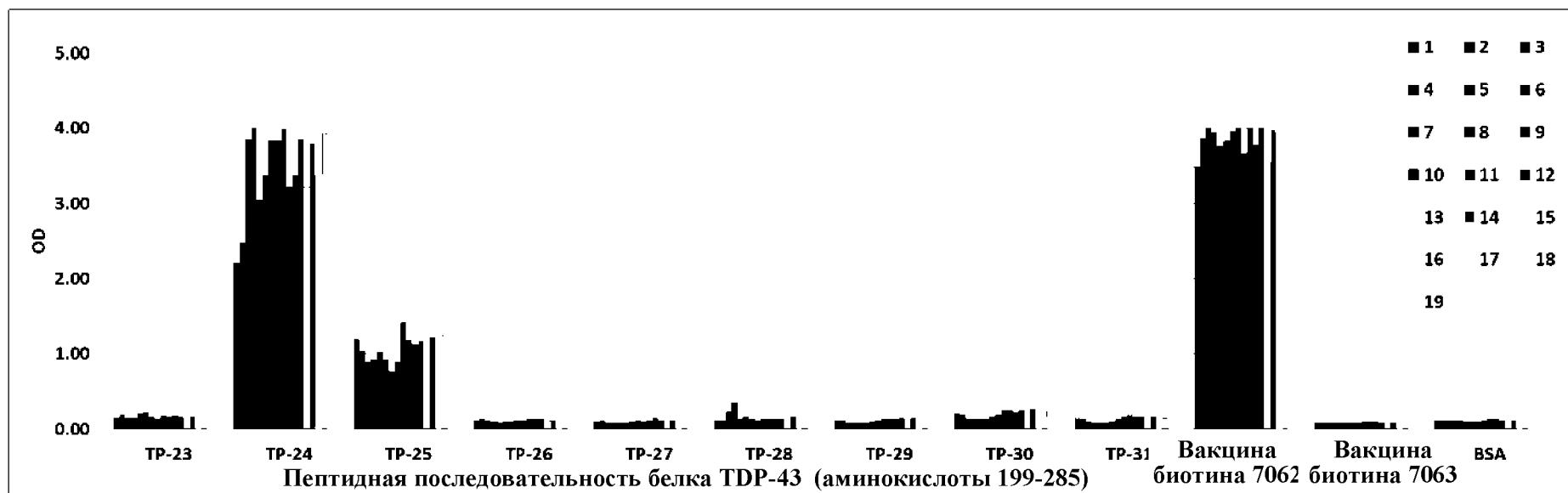


ELISA FL TDP-43

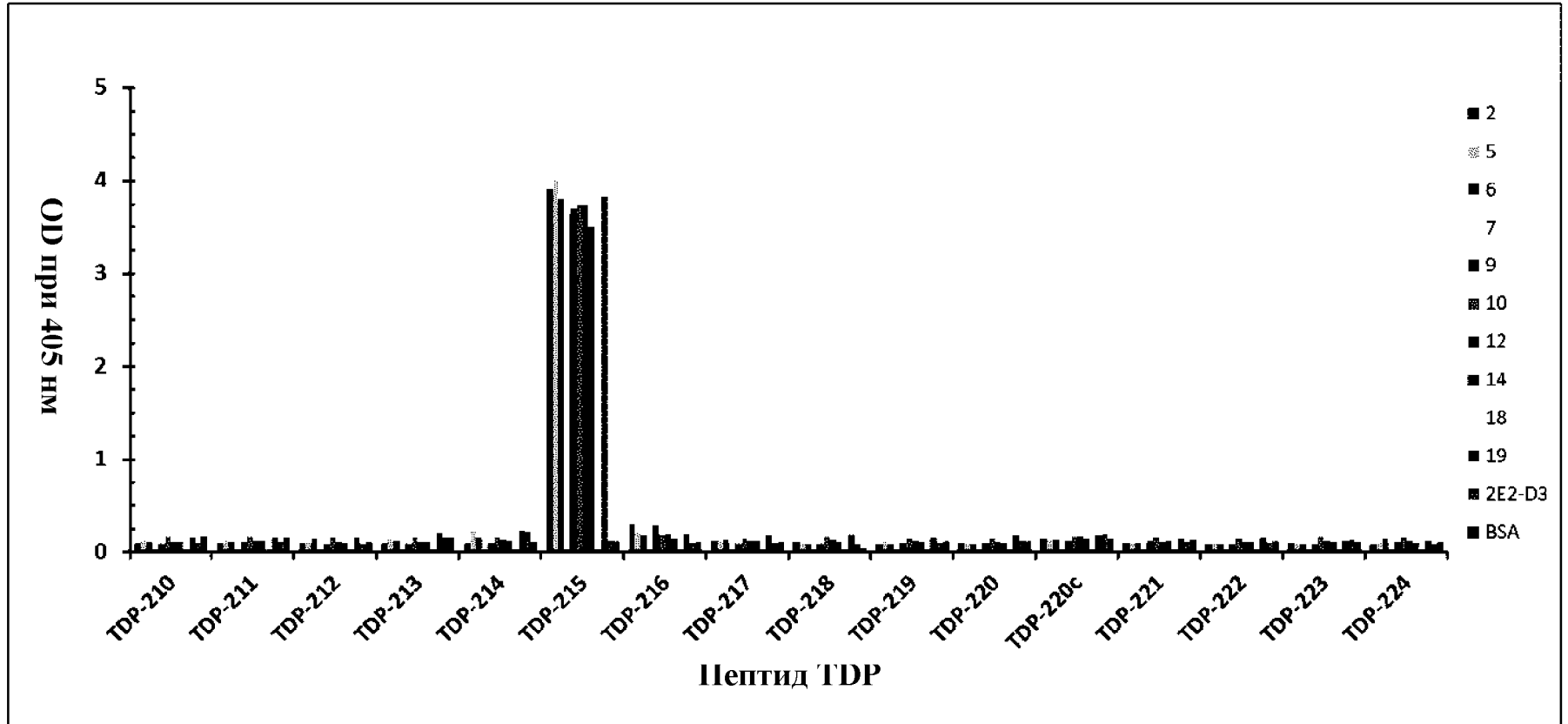


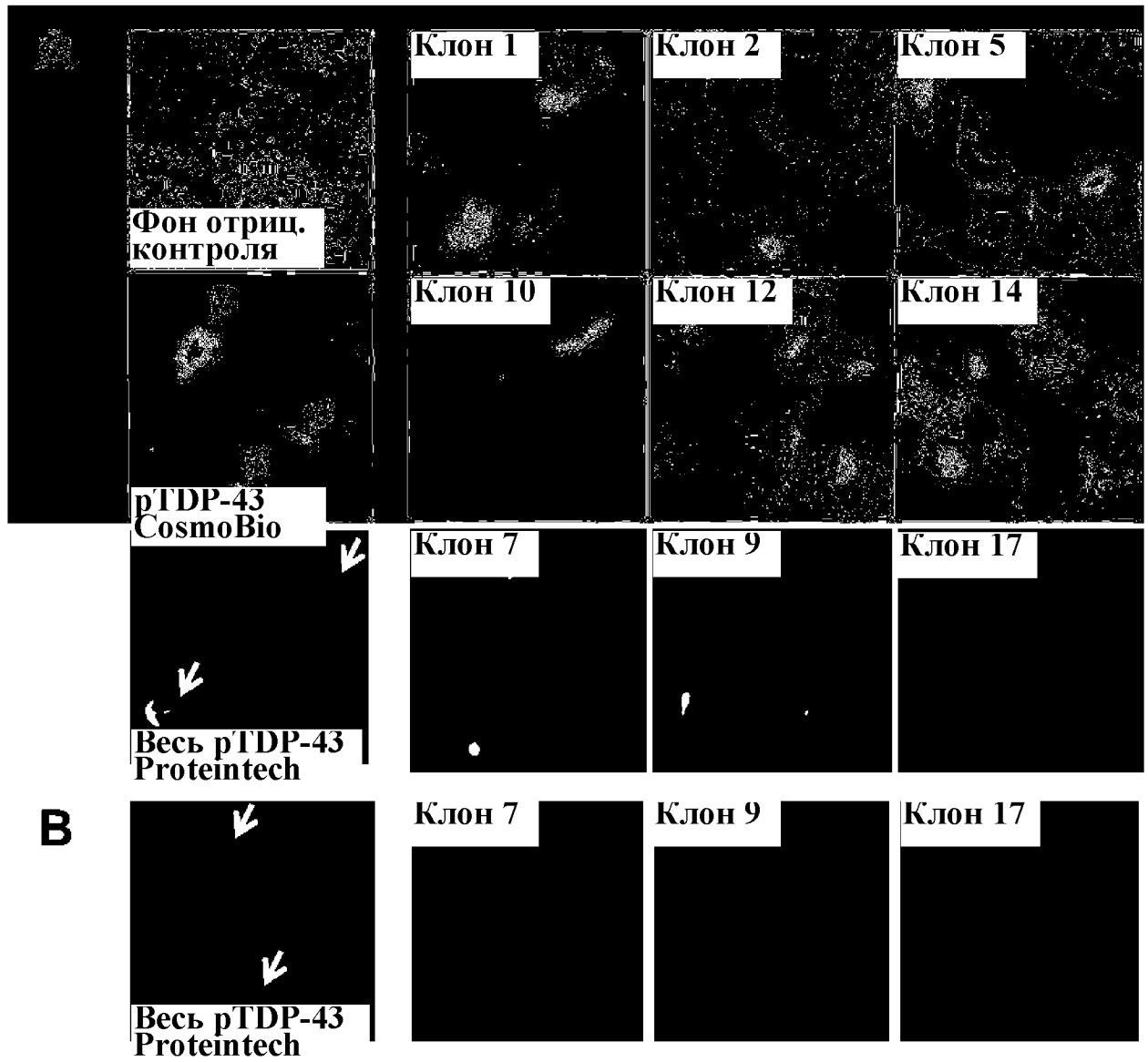
Фиг. 4

Фиг. 5А

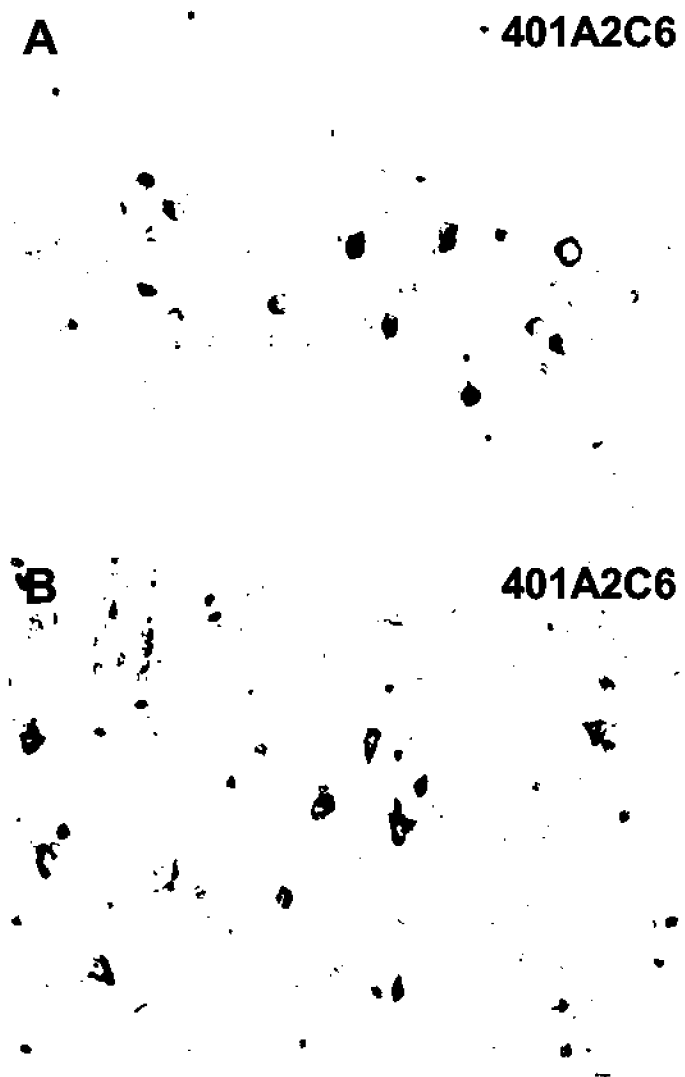


Фиг. 5В



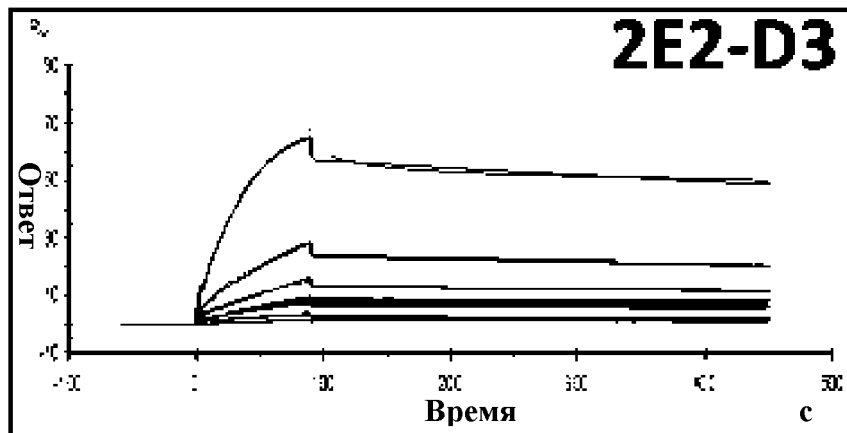
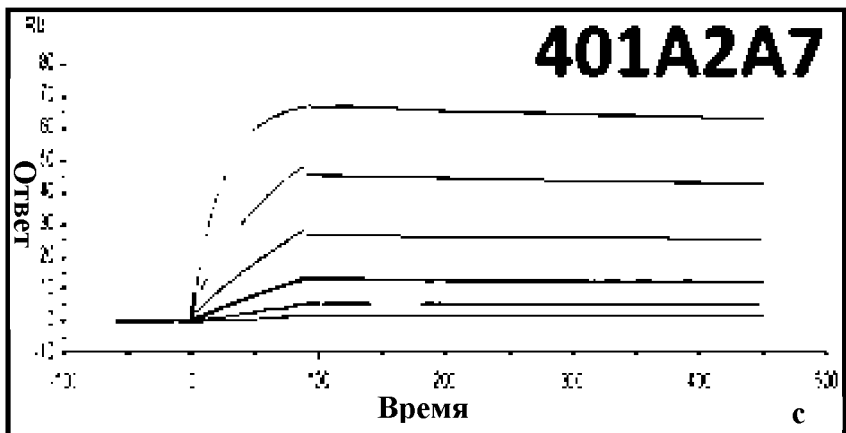


Фиг. 6



Фиг. 7

Фиг. 8А



Фиг. 8В

